

Orvosi Hetilap

295 Ft

45

99

A Helicobacter pylori-fertőzés és a gyomorrák

Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Papp János dr.

2499

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A táplálkozás aktuális kérdései terhességben

Antal Magda dr.

2507

A PREVENCIÓ KÉRDÉSEI

Az anyai dohányzás akut hatása az anyai és magzati vérkeringésre

Dienes József dr., Takács Tibor dr., Berkő Péter dr.

2513

ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

Új, molekuláris genetikai módszer

az öröklődő haemochromatosis differenciáldiagnosztikájában

Andrikovics Hajnalka dr., Klein Izabella dr., Kalmár Lajos,
Bors András, Jermendy György dr., Petri Ildikó dr.,
Kalász László dr., Váradi András dr., Tordai Attila dr.

2517

KAZUISZTIKA

A gyomor leiomyomájának diagnosztikai lehetőségeiről – két esetünk kapcsán

Pásztor Éva dr., Décsy Judit dr., Dévényi Katalin dr., Sikula Judit dr.,
Altörjay István dr., Mikita János dr., Palatka Károly dr., Reményi Gyula dr.,
Péter Mózes dr.

2525

IN MEMORIAM

Dr. Bagdy Dániel (1921–1999)

Székely József dr.

2529

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2531

GYÓGYSZERHÍRADÓ

2547

HÍREK

2550

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

2550

OH - QUIZ

2551



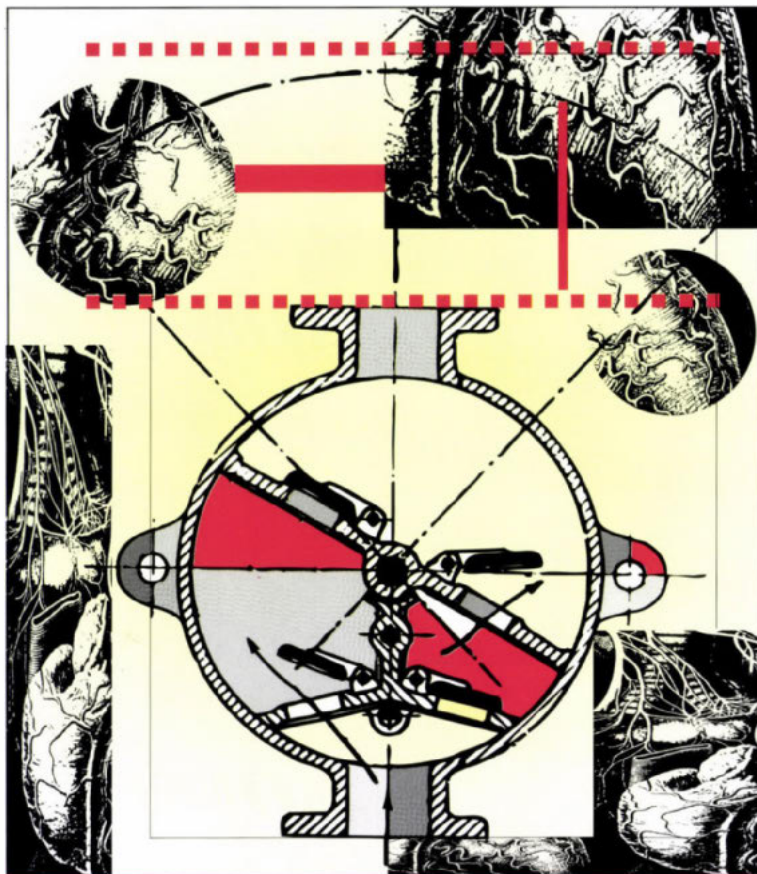
Springer

Markusovszky Alapítvány



LISOPRESS®

lisinopril 5 mg, 10 mg, 20 mg tabletta



HA MAGASAN VAN A MÉRCE...

**Nem-prodrug típusú ACE-gátló,
a szervezetben nem metabolizálódik.
Hatékony vérnyomáscsökkentés
napi egyszeri adagolással.
Egyénre szabott terápiás lehetőség.
Megfizethető ár!**

**A 10 mg-os és a 20 mg-os tabletta
közgyógyellátottaknak térítésmentes!**



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvosiátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Hungarian Medical Journal

November 7, 1999. Volume 140. No. 45.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Helicobacter pylori infection and tumors of the stomach

Lakatos, P. L., Lakatos, P., Papp, J. 2499

ACTUAL QUESTIONS

Nutritional recommendation during pregnancy

Antal, M. 2507

QUESTIONS OF PREVENTION

The acute effects of maternal cigarette smoking on maternal and fetal cardiovascular system

Dienes, J., Takács, T., Berkő, P. 2513

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

Molecular genetic testing as a novel approach for the differential diagnosis of hereditary hemochromatosis

Andrikovics, H., Klein, I., Kalmár, L.,
Bors, A., Jermendy, Gy., Petri, I.,
Kalász, L., Váradi, A., Tórdai, A. 2517

CASE REPORTS

Diagnosis of gastric leiomyoma

Pásztor, É., Décsy, J., Dévényi, K., Sikula, J.,
Altörjay, I., Mikita, J., Palatka, K., Reményi, Gy.,
Péter, M. 2525

IN MEMORIAM

Dániel Bagday (1921-1999)

Székely, J. 2529

FROM THE LITERATURE

2531

DRUG NEWS

2547

NEWS

2551

OH-QUIZ

2551

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,
félévre 6375,- Ft,
negyedévre 3190,- Ft.
Egyes szám ára 295,- Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 45. szám – 1999. november 7.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr.,
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáne dr.,
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.
és Sóttonyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr.
(Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr.
(Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levél cím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levél cím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5986
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



Ő TÚLSÚLYOS, MERT SZÜKSÉGE VAN RÁ. ÉS ÖNNEK?



A szumó Japánban sport és egyben életfilozófia is. A szumósok kisgyermekkoruktól kezdve elkülönítve, különleges körülmények között élnek. Táplálkozásuk is különleges, igen nagy mennyiségű és rendkívül kalóriadús annak érdekében, hogy kellően nagy testsúlyt érjenek el.

A hatalmas testsúly számukra, a sikert és gazdagságot jelenti, ezért szükségük van rá.

A sikernek azonban nagy ára van. Gondolná, hogy a szumósok átlagéletkora mindössze 38 év?

Ennek az az oka, hogy a megnövekedett testsúly következtében számos betegség jóval gyakoribb, mint a normál súlyú emberekben.

A túlsúly jelentős többlet terhet ró a szív- és érrendszerre, megemelkedik a vérnyomás, a vérszrok szintje, és fokozódik az érlemeszes-

dés kialakulásának veszélye. A szívbetegségek előfordulása két-háromszorosára nő.

Kiemelkedően magas a cukorbetegség aránya is. Gyakoribbá válnak a mozgásszervi, különösen az ízületi panaszok. 70%-kal nő bizonyos ráktípusok előfordulása.

A túlsúly és elhízás az Egészségügyi Világszervezet adatai alapján a dohányzást követő második leggyakoribb halálok. Ezek alapján nem túlzás azt állítani, hogy a túlsúly és elhízás súlyosan károsítja az egészséget.

Mindez azonban megelőzhető!

Már a testsúly 5–10%-ának csökkentésével a fent említett súlyos szövődmények 90%-a kivédhető, így az egészség megővhető.

Legyen az egészség életfilozófia!

VÁLTSON ALACSONYABB SÚLYCSOPORTRA!



knoll

Minőséggel az egészségért

BASF Pharma

Reductil
szibutramin

A *Helicobacter pylori*-fertőzés és a gyomorrák

Lakatos Péter László dr.¹, Lakatos László dr.² és Papp János dr.¹

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)¹
Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Veszprém, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Rednik András dr.)²

Bár a gyomorrák előfordulása az elmúlt évtizedekben a fejlett országokban folyamatosan csökken, ma is világszerte az egyik leggyakoribb és legnagyobb mortalitású daganat. Epidemiológiai, klinikai és alapvetési vizsgálatok meggyőzően bizonyítják a *Helicobacter pylori* szerepét a distalis gyomortumok és az alacsony malignitású MALT lymphomák patogenezisében. Más oldalról egyre több adat erősíti meg, hogy a fertőzésnek lehetséges protektív szerepe van a gastrooesophagealis refluxbetegség, illetve a cardia körüli és a distalis nyelőcsőben elhelyezkedő adenocarcinoma vonatkozásában. Az utóbbi évek intenzív kutatásai megerősítik bennünket, hogy a gyomorrák multifaktoriális megbetegedés: a *Helicobacter pylori* (az egyik legfontosabb „környezeti tényező”) hatását eltérő környezeti, szociális és genetikai tényezőkkel közösen fejti ki. Ezeknek a tényezőknek a kölcsönhatása és fontossága további felderítésre vár; különböző populációk esetén más és más lehet.

Kulcsszavak: *Helicobacter pylori*, gyomorrák, MALT lymphoma, GERD

Helicobacter pylori infection and tumors of the stomach. Although the incidence of gastric cancer has declined in the past few decades in developed countries, it has remained one of the most frequent malignomas with high mortality. Epidemiological, clinical and basic research studies confirm the role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of the tumors of the distal stomach and low-grade MALT lymphomas. On the contrary more and more data suggest a possible protective role of the infection in the gastro-oesophageal reflux disease, tumors of the cardia and adenocarcinoma of the distal oesophagus. The intensive research being done in the past few years prove our previous concept, that the pathogenesis of gastric cancer is a multifactorial process, which is affected by *Helicobacter pylori* („a major environmental factor”) together with distinct environmental, social and genetic factors. The interaction of these factors and the importance of them urge further investigations, which may differ in different populations.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric cancer, MALT lymphoma, GERD

Bár a gyomorrák világszerte ma is a második legnagyobb mortalitású daganat, az utóbbi 50 évben a fejlett országokban előfordulása jelentősen csökkent. Magyarországon a gyomorrák előfordulása az 1970-es évek elejéig folyamatosan nőtt, ekkor a legnagyobb mortalitású daganatféleség volt (1970-ben 4725). Azóta az incidencia és a mortalitás (1995-ben 2588) mintegy felére csökkent, a gyomorrák azonban továbbra is az egyik leggyakoribb malignus betegség maradt. A csökkenés főleg a distalis gyomortumok vonatkozásában állapítható meg, ugyanakkor proximálisan (corpus, gastrooesophagealis junctio) az adenocarcinomák előfordulása abszolút és relatív értelemben is nőtt. Már az epidemiológiai különbségek alapján is felvetődik a gondolat, hogy a rák kialakulásának a módja ezekben a különböző anatómiai pozíciókban eltérő lehet. A gyomorrák oka – csakúgy, mint a többi malignomáé – nem ismert, de az eddigi kutatások szerint kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak (1. táblázat). A környezeti tényezők közül egészen az utóbbi évekig táplálkozási tényezőknek (tartósító eljárásoknak) tulajdonítottak legnagyobb jelentőséget. A fejlett országokban a betegség gyakoriságának a csökkenését sokan a mélyhűtéses tárolás elterjedésé-

1. táblázat: Rizikótényezők a gyomorrák kialakulásában

Etiopatogenetikai tényezők: multifaktoriális (genetikai és környezeti)

- pozitív családi anamnézis
- vércsoport (Lewis-b-antigén, A-vércsoport)
- familiáris adenomatous polyposis, cancer family syndroma
- egyes HLA-asszociációk
- rossz szociális helyzet
- epesavak
- erősen sózott, füstölt, rosszul tartósított ételek
- dohányzás(?)
- kevés zöldség, gyümölcs fogyasztása (antioxidánsok csökkent fogyasztása)
- a (hypo)gammaglobulinaemia
- *Helicobacter pylori*

vel hozták összefüggésbe. Megismertük azokat a rákmegelőző állapotokat és hisztopatológiai eltéréseket, amelyek talaján gyomorrák alakulhat ki (2. táblázat), és egyre többet tudunk meg a folyamat patomechanizmusáról. A gyomorrák patogenezisééről kialakult képünkben döntő változást hozott a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) megismerése.

2. táblázat: Gyomorrák praecancerosus állapotai és laesiói

Praecancerosus állapot	Praecancerosus laesio
Krónikus atrophias gastritis (PIP)	atrophia
Anaemia perniciosa	intestinalis metaplasia
Gyomorfekély	- vékonybél típusú?
Operált gyomor	- colon típusú
Menetrier-kór	dysplasia
Cancer family syndroma	adenoma

Praecancerosus állapot: olyan megbetegedések vagy állapotok, melyek ezen premalignus laesiók kialakulását segítik elő. Praecancerosus (elváltozás) laesio: minden olyan morfológiai eltérés, melynek talaján malignus daganat alakulhat ki. PIP: progresszív intestinalizálódo pangasitritis

Epidemiológiai adatok a *H. pylori* karcinogén szerepéről

Elsőként epidemiológiai tanulmányok irányították rá a figyelmet a *H. pylori*-fertőzés és a gyomorrák lehetséges összefüggése. 1991-ben amerikai kutatók (29) az 1960-as évek közepétől tárolt szérumokban vizsgálták a *H. pylori* előfordulását ismert gyomorrákosoknál és kontroll egyéneknél. A gyomorrákosoknál a *H. pylori*-ellenes antitest előfordulását szignifikánsan gyakoribbnak találták. Számos epidemiológiai tanulmányban (23) találtak összefüggést a gyomorrák földrajzi elterjedtsége és a *H. pylori*-fertőzés prevalenciája között. Nem minden vizsgálatban tudták azonban bizonyítani ezt az összefüggést. Az újabb epidemiológiai tanulmányok elsősorban a toxintermelő *H. pylori* törzsek és a gyomorrák kapcsolatát vizsgálták, többnyire pozitív kapcsolatot találtak (28, 34).

Korábbi vizsgálatok segítségével a *H. pylori* gyakoribb előfordulását mutatták ki intestinalis típusú rákokban, a diffúz típusú rákokhoz képest (29). Újabb tanulmányok nem találtak ilyen különbséget, ma a *H. pylori*-fertőzés gyakoriságát diffúz típusú rákokban, hasonlóan az intestinalis típusúhoz 70–100% közé teszik (20, 35). Alapvető fontosságúnak tűnnek Parsonnet *H. pylori* pozitív gyomorrákos betegen végzett megfigyelései. Kimutatta, hogy CagA+ törzssel történt fertőzés esetén gyakoribb az atrophias gastritis és háromszor gyakoribb a gyomorrák, mint CagA- esetekben. Az intestinalis típusú rák rizikóját csak a CagA+ törzs fokozta, a diffúz típusúét a CagA+ és CagA-, de csak mérsékelten (28). Egy másik vizsgálatban cagA+ és vacA+ *H. pylori* törzsek előfordulása azonos volt intestinalis és diffúz gyomorrákban (34).

Nagy gyakorlati jelentősége van az Uemura és mtsai (40) által közreadott tanulmánynak. 132 *H. pylori* pozitív, korai intestinalis típusú gyomorrákos beteget kezeltek eradikációs reszekcióval, 65 betegnél végeztek eradikációt. Az eradikáltaknál részben visszafejlődött a gyulladás és az intestinalis metaplasia, és egyetlen esetben sem fejlődött ki metakron rák 6–48 (átlag 24) hónapos utánkövetéssel, a nem eradikáltaknál 67 betegből 6 esetben (9%).

Uemura (39) legújabb, nagy beteganyagban (1166 fő) végzett 7 éves utánkövetéses tanulmányában a *H. pylori* negatívokban egy esetben sem, míg a fertőzöttek 1,8%-ában figyelte meg gyomorrák kialakulását. Ezek közül 12 volt intestinalis, 5 diffúz típusú.

Ma a *H. pylori*-fertőzést prospektív vizsgálatok alapján a gyomorrák 35–89%-áért teszik felelőssé. A cagA, illetve vacA pozitivitás fokozott (2–5,8) rizikótényezőnek számít (28), elsősorban a distalis gyomorrákok esetében, megint mások nem találtak összefüggést a cagA, illetve az intestinalis típusú gyomorrák fokozott előfordulása között (34). Egy legutóbbi metaanalízis (19) szerint *H. pylori*-fertőzés esetén a gyomorrák veszélye 1,92 (relatív rizikó: 0,54–8,7), de a relatív veszélyesség lényegesen nagyobb 30 év alatti életkorban: 9,29, és jelentősen csökken az életkor előrehaladásával; 70 év felett: 1,05. A jelenség lehetséges magyarázata, hogy az idősekben *H. pylori* szeropozitivitás lényegesen gyakoribb a normál populációban, így a kontrollban is. A relatív rizikót mind intestinalis, mind

diffúz gyomorrákok esetén azonosnak találták: 2,49, illetve 2,58. Nagyobb volt a relatív rizikó korai rákokban, mint előrehaladott stádiumok vizsgálata esetén: 6,35 vs 2,13, illetve nem cardia rákok esetén a cardia körüli rákokkal összehasonlítva: 3,08 vs 1,23. A malignus folyamat kialakulása során a gyomorban a körülmények kedvezőtlennek válnak a *H. pylori* számára, így érthető, hogy a folyamat előrehaladtával a baktérium eltűnése figyelhető meg szövettanilag, részben ez magyarázhatja az alacsonyabb relatív rizikót előrehaladott gyomorrák esetén. A cardia körüli rákok kialakulásában nem fokozta a rizikót *H. pylori*-fertőzés jelenléte (29), bár egyes adatok szerint úgy tűnik, hogy a baktériumnak szerepe lehet az itt kialakuló intestinalis metaplasia előidézésében (16).

Genetikai sérülések gyomorrákokban

A gyomorrák kialakulásának folyamán a genomban különböző sérülések következnek be. Egyes génmutációk a rák kialakulásában, illetve a rákos folyamat agresszivitásában a sejtszinten alapvető szerepet töltenek be. Beszámoltak gyomorrákban a p53 overexpressziójáról az esetek 64%-ában, egy újabb vizsgálatban (46) kimutatták, hogy a p53 viszonylag korán overexpresszálódik intestinalis rákokban (korai gyomorrákban [EC, early cancer]: 50%, előrehaladott stádiumban [AC, advanced cancer]: 54%). Diffúz rákokban előrehaladott stádiumban gyakrabban figyelték meg a gén mutációját (EC: 16% vs AC: 50%), igaz, hogy csak a gén missense mutációját detektálták, így az előfordulás még frekvensebb lehet. A c-erbB-2 (protoonkogén, epidermális növekedési faktor receptora) és a erbB-3 overexpressziója (kb. 20–30%) a karcinogenezis késői jellemzője a gyomorrák mindkét típusában, az esetek többségében intestinalis típusú rákokban mutatható ki (46). Megjelenése összefüggést mutat a rákos folyamat differenciációjával, progressziójával. C-met onkogén (transzmembrán tirozin-kináz, a hepatocytá növekedési faktor receptora) overexpressziója diffúz rákok előrehaladott stádiumában volt gyakori, jelenléte segíti a sejt proliferációját és mobilitását. Intestinalis típusú gyomorrákos esetek egyharmadában kimutatták a DCC, illetve az APC tumorsuppresszor gének mutációját. Egy újabb vizsgálatban a heterozigotázis gyakori elvesztését mutatták ki p53, APC/DCC gének esetén intestinalis gyomorrákok 29–32%-ában (EC-ben a DCC gén elvesztése nem volt kimutatható) korai és előrehaladott stádiumban, míg diffúz típusú rákokban ez nem volt igazolható. Kimutatták a K-ras gén mutációját (18), valamint diffúz típusú gyomorrák esetén a K-sam onkogén megjelenését (FGF kaszkád tagja). A c-myc fokozott aktivitása krónikus aktív gastritisben a karcinogenezis kezdeti lépését jelentheti.

Kimutatták az E-cadherin gén (sejtdhézióban játszik szerepet) mutációját is elsősorban diffúz típusú gyomorrákokban, az esetek mintegy felében, amelynek fontos szerepet tulajdonítanak a familiáris gyomorrákok patogenezisében (4). *Mikroszatellita instabilitást* is feltételeznek a rákos folyamatok hátterében, melyek a Bcl-2 antagonistá Bax gént is érinthetik (47), így antiapoptotikus hatást fejtenek ki. Leírták az ornitin-dekarboxiláz aktivitásának fokozódását hosszú ideje fennálló *H. pylori*-fertőzés esetén: a poliaminok szintézisének „ratelimiting” lépését szabályozza, így a proliferáció kezdetén kulcs szerepet játszhat (30) (3. táblázat).

3. táblázat: Jellegzetes génmutációk gyomorrákban

Intestinalis típus	Diffúz típus
-c-myc (EC)	-p53 (AC)
-p53 (EC)	-c-met (AC)
-APC (EC)	-E-cadherin
-c-erb-2 (AC)	-c-erb-2 (AC)
-DCC (AC)	-K-sam
-c-met (AC)	
-K-ras	
-Bcl-2	
-Bax	

EC: korai gyomorrák, AC: késői gyomorrák

Az utóbbi időben merült fel a COX-2 lehetséges szerepe a gyomorrák kialakulásában. Számos tanulmányban mutatták ki overexpresszióját gyomorrákban és pre-malignus állapotokban (37). Intestinalis metaplasiában az iNOS (indukálható nitrogén-oxid-szintetáz) fokozott expresszióját figyelték meg. A képződő nitrogén-oxid (és peroxi-nitrit) más szabad gyökökkel együtt felelős lehet a kialakuló sejtenetikai károsodásokért.

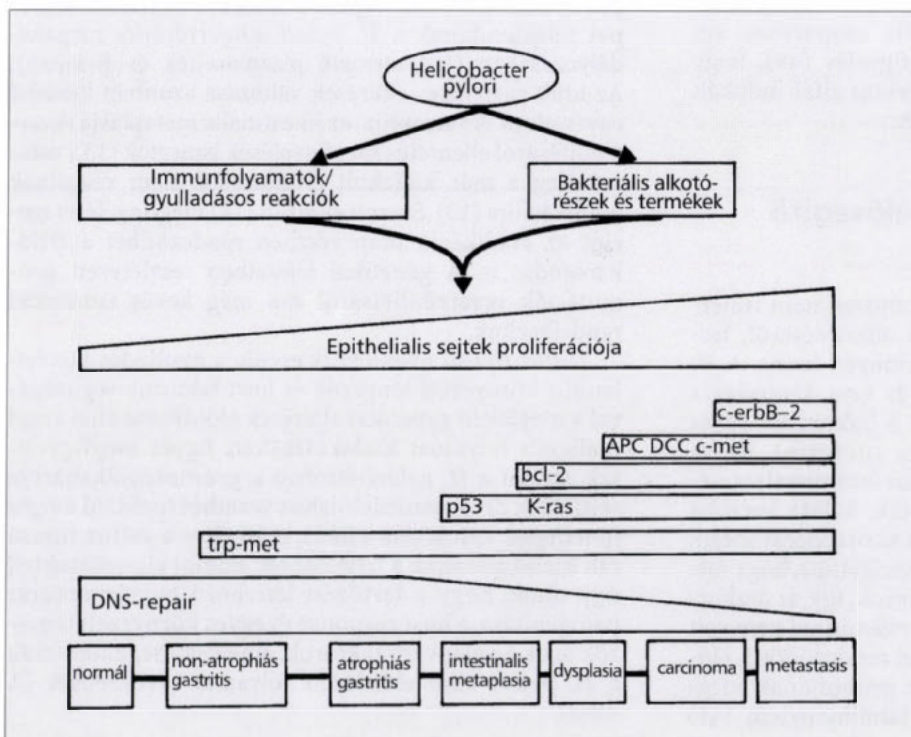
Fontos kérdés, hogy a *H. pylori*-fertőzésnek szerepe lehet-e a megfigyelt sejtenetikai eltérések előidézésében. Ilyen irányú vizsgálat eddig aránylag kevés történt. Egy tanulmányban a *H. pylori*-fertőzés esetén a p53 overexpresszió gyakoribb előfordulását tapasztalták (18), egy másik vizsgálatban ez nem volt kimutatható, és nem találtak kapcsolatot c-erb-2, c-met, APC/DCC gének mutációja, illetve *H. pylori*-fertőzés jelenléte között (46). A megfigyelést magyarázhatja, hogy gyomorrák, illetve praecancerosus laesio esetén a savtermelés csökkenése miatt a *H. pylori* autoeradikációjával kell számolni, a kedvezőtlen viszonyok miatt. Talán pontosabb eredményeket kapnánk, ha szerológiai tesztek eredménye állna rendelkezésre (1. ábra).

Host faktorok

Régóta ismert, hogy a gyomorrák egyes családokban nagyobb gyakorisággal fordul elő, a legismertebb példa a Bonaparte család. Az öröklődés szubsztrátumát keresve régóta ismert, hogy egyes vércsoportokhoz eltérő veszélyeztetettség társul (ABO, Lewis-vércsoportok). Egyre többet tudunk meg a HLA összefüggésekről (HLA-DQB/DQ5, egyes HLA-DQA, HLA-DR gének). Szignifikáns eltérést találtak a gyomorrákos betegekkel a HLA-DR-1.1, DR16 expressziójában, HLA DQA1 * 0501 jelenléte gyomorrákban 60%-ban volt megfigyelhető (kontrollokban 40%), *H. pylori* pozitív esetén az előfordulás tovább nőtt, gyomorrák 95% (kontroll 65%) (5). *Azuma és mtsai* (2) vizsgálatában HLA-DQA1 * 0102 allél jelenléte az atrophias gastritis és az intestinalis típusú gyomorrák szempontjából védő tényezőnek mutatkozott. A host faktorok között kell megemlíteni a savszekréció mértékét, amely részben (parietalis sejttömeg) genetikusan meghatározott.

A sejtosztódás mechanizmusa és az apoptózis *H. pylori*-fertőzésben

Sejtkinetikai vizsgálatok szerint az egészséges gyomor egyes területein eltérő osztódási mintát követnek a sejtek: az antrumban nagyobbak találtak a sejtek osztódási rátáját a corpushoz képest, és az osztódás módja hasonlított az intestinalis traktus más területein megfigyelt mintához. Ez magyarázhatja, hogy miért tapasztalunk gyakrabban az antralis régióban intestinalis metaplasiát. *H. pylori*-fertőzés esetén a proliferáció felgyorsul (8), és felületesebbé válik. Nagyobbak találtak a mitotikus indexet (mitózis/összsejttömeg) a nem fertőzött csoporthoz képest (a corpusban a különbségek kifejezettebbek voltak), és párhuzamosan változtak a gastritis súlyosságával. Kimutatták, hogy a *H. pylori*-ellenes antitestek egy csoportja mitogen, in vitro a gyomorráksejtek proliferációját stimuláló hatású (17). Ez az osztódási minta



1. ábra: A karcinogenezis modellje intestinalis típusú gyomorrákban a lehetséges genetikai sérülések feltüntetésével

egyértelműen elősegíti rákos folyamat kialakulást. Bizonyítékaink vannak arra vonatkozóan, hogy sikeres eradikáció után a sejtproliferációs aktivitás csökkent, különbséget találtak egy gyakran vizsgált proliferációs marker, a Ki-67 antigén kifejeződésében (7). Eradikáció után mind az antrumban, mind a corpusban csökkent az expresszió (az antrumban mind a pre-, mind a poszteradikációs értékek magasabbak voltak a corpusban kapott értékekhez viszonyítva).

A *H. pylori*-fertőzés fokozza az apoptózist (24) az MHC II molekulákhoz kötődése, illetve az apo-1/Fas (CD 95) rendszer stimulálása által. Stimulálhatja az apoptózist az ammónia, az oxigén-szabadgyökök, az ureáz is. A nitrogén-oxid apoptotikus hatásáról is beszámoltak: a *H. pylori* a gyomornyálkahártyán fokozott iNOS-aktivitást idéz elő, a nitrogén-oxid pedig az S-G2/N fázisú sejtekben növekedésgátló hatású. Az apoptotikus sejtek aránya eradikáció után csökken (24).

A fokozott apoptózis még tovább stimulálja a *H. pylori*-fertőzésben amúgy is fokozott sejtproliferációt (1). A sejt-turnover fokozódik, amellyel az apoptózis nem tud lépést tartani, így megnő a genetikailag károsodott sejtek túlélésének (a károsodott sejtek nem vesznek részt a programozott sejthalálban) és ezzel a carcinoma kialakulásának az esélye.

Tovább erősíti a megváltozott apoptózis szerepét a karcinogenezisben, hogy kimutatták a Bcl-2 antagonistá Bax gén mutációját is gyomorrákban, amely az érintett sejtekben az apoptózis jelentős csökkenését vonta maga után (47).

A gyomorrák patogenezise szempontjából fontos megfigyelés (31), hogy cagA+ törzsekkel való fertőzés esetén az antralis epithelium proliferációja jelentősen nagyobb mértékű volt, mint cagA- fertőzés esetén, illetve nem fertőzött betegekben, és cagA pozitivitás esetén a gyulladás mértékével mutatott kapcsolatot. Az apoptózis-index ugyanakkor csökkent volt cagA+ fertőzés esetén a cagA--hoz képest, nem különbözött azonban szignifikánsan a nem fertőzött csoporthoz képest. További fontosnak tűnő megfigyelés (48), hogy NSAID-kezelés csökkentette a baktérium által indukált apoptózis és sejtproliferáció mértékét.

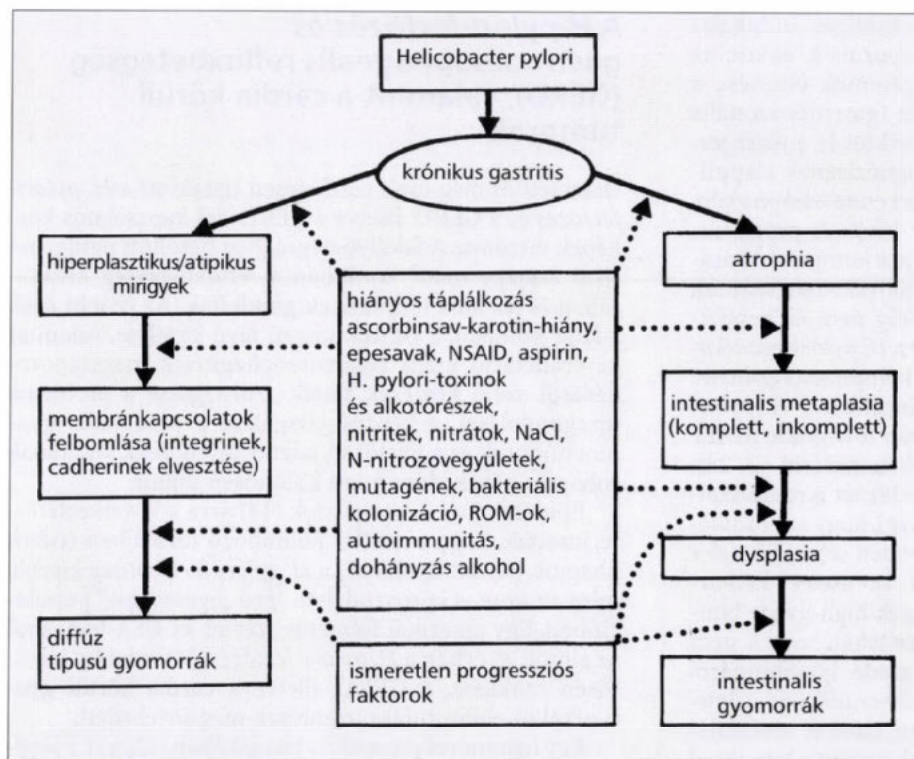
A gyomorrák kialakulását elősegítő patofiziológiai eltérések

A karcinogenezis mechanizmusát pontosan nem ismerjük. Nem tudunk olyan bakteriális alkotórészről, termékről, amely direkt mutagén, karcinogén lenne. A *H. pylori* valószínűleg egy indukálója és nem kizárólagos oka a karcinogenezis folyamatának. A baktérium egyes alkotóelemei és produktumai (NH₃, citotoxin), illetve közvetve a specifikus és nem specifikus immunválasz (elsősorban a reaktív oxigén-metabolitok, ROM), továbbá az autoimmun folyamatok a mucosa károsodását idézik elő. Hozzájárulhat a folyamat progressziójához, hogy intraluminalisan csökkent az antioxidánsok, így az aszkorbinsav szintje (ami kívülről bevitt C-vitaminnal nem volt korrigálható, viszont eradikáció után rendeződött), elősegítve ezáltal az epithelialis sejtek genomjának megváltozását, mutációját. Egy másik tanulmányban (41)

az A- és E-vitamin védő hatását ugyanakkor nem tudták igazolni. A Lewis-b-antigén jelenlétében a baktériumok nagyobb hányada tud kötődni a mucosához, s így a *H. pylori*-produktumai fokozottabb mucosakárosodást idézhetnek elő, ugyanakkor a gyulladási reakció is fokozott: mindez a karcinogenezist segítheti elő. A gyomor mikroflórája megváltozhat (29), más baktériumok is kimutathatóvá válnak a tenyésztésekből. Az akut *H. pylori*-gastritis az antrumot és a corpuszt egyaránt megbetegíti, pangasitritist okoz, kifejezett hypo-, illetve achlorhydriával. Később a savtermelés visszatér, sőt egyes egyénekben a normális fölé emelkedik, ezekben az egyénekben dominálón antrumgastritis alakul ki, és duodenalis fekélyre lesznek hajlamosak. A legnagyobb intermedier csoportban a savtermelés átlagos szinten marad, az idült gyulladás kevésbé „antrumdomináns”, sem a duodenalis fekély, sem a ventricularis fekély, sem a rák kockázata nem magas. A betegek mintegy 10%-ában a savtermelés továbbra is alacsony marad, a gyulladás az egész gyomorra kiterjed, későbbi életkorban fokozott az atrophia, intestinalizáció, gyomorfekély és a gyomorrák kockázata (20). A rákveszély az intestinalizáció kiterjedtségével egyenes arányban nő (10). A lért elváltozások az intestinalis típusú gyomorrák kialakulása szempontjából fokozottan veszélyesek. Összesített tanulmányok adatai alapján 100 *H. pylori*-val fertőzött krónikus aktív gastritis beteg közül 50 esetben kell számolni atrophia (migrigyesztés), 40 esetben intestinalis metaplasia, 8 esetben dysplasia és 1 esetben gyomorrák kialakulásával (21).

Fontos kérdés, hogy a *H. pylori* eradikációjával mennyire reverzibilisek a praecancerosus hisztológiai elváltozások, illetve a genetikai sérülések. A gastritis korai szakaszában gyors szöveti regeneráció figyelhető meg a gyulladási sejtek fokozatos eltűnése mellett. Még egy évvel az eradikációt követően is található az azonban szórvaosan IgA-t termelő plazmasejtek, T- és B-lymphocyták, illetve hízósejtek. Ezeknek a sejteknek szerepet tulajdonítanak a *H. pylori*-újrafertőzés megakadályozásában (IgA-termelő plazmasejtek és B-sejtek). Az idült gastritis eltérések változása azonban kevésbé egyértelmű. Az atrophia, az intestinalis metaplasia reverzibilitásáról ellentétes megfigyelések ismertek (13), valószínűleg a már kialakult elváltozások nem reagálnak eradikációra (15). Everett és mtsai (14) megfigyelései szerint az eradikáció után részben rendeződhet a DNS-károsodás is. A genetikai fejezetben részletezett génmutációk reverzibilitásáról ma még kevés ismerettel rendelkezőnk.

Diffúz típusú gyomorrák esetén a gyulladás közvetlenül a környezeti tényezők és host faktorok segítségével a megfelelő genetikai eltérések előidézése által vezet malignus folyamat kialakulásához. Egyes megfigyelések szerint a *H. pylori*-fertőzés a gyomornyálkahártya sejteinek dezorganizációjához vezethet (például a *tight junctionok* károsítása útján), elősegítve a diffúz típusú rák kialakulásának a lehetőségét. Eddigi vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a fertőzést létrehozó baktériumtörzs patogenitása, a host response és egyes környezeti tényezők azok az alapvető faktorok, amelyek meghatározzák a *H. pylori* által előidézett folyamat eredményét (2. ábra).



2. ábra: A gyomorrák patogenezeise Correa és Solcia után (hisztopatológiai elváltozások, rizikó tényezők és kapcsolatuk a folyamattal)

A megismert epidemiológiai és tudományos bizonyítékok alapján az IARC (International Agency for Research on Cancer) 1994-ben a *H. pylori*-t az első számú karcinogének csoportjába sorolta.

Nagy jelentőséggel bír *Watanabe és mtsai* (43) megfigyelése: állatkísérletben sikerült gyomorrákot előidézniük orális létrehozott *H. pylori*-fertőzéssel. A Koch-posztulátumok ezzel a *H. pylori* és a gyomorrák tekintetében teljesnek tűnnek.

A *H. pylori* kapcsolata a MALT-tal és a gyomorlymphomával

A *H. pylori* antigénjei immunreakciót váltanak ki, a gyulladásos sejtek által termelt proteázok és ROM-ok hozzájárulnak a szövetkárosodáshoz. A normális gyomor nyálkahártya, ha egyáltalán valamennyit, akkor nagyon kevés T- és B-sejtet tartalmaz. A *H. pylori*-fertőzésben tapasztalható germinatív centrummal rendelkező folliculusok (főleg B-sejtekből állnak) felvetik a mucosa-asszociált lymphoid szövetből (MALT) lymphoma kialakulásának lehetőségét.

A megfigyelések szerint (50) a MALT-oma, B-sejt-populációk nem *H. pylori* elleni IgA-t, hanem egy „saját antigén” (IgA- vagy IgM-termelő sejtek) elleni IgA-t termelnek, amely IgA a lymphoid sejtek szaporodását idézi elő. Angliában a MALT lymphomák 92%-a, német adatok (36) szerint 98%-a a *H. pylori*-fertőzéssel együtt volt jelen. Különösen erős lehet a lymphoid folliculusok jelenléte *H. pylori* indukálta gastritis esetén, néha nehéz elkülöníteni korai malignus folyamattól, gyakran gyomorlymphoma gyanúját veti fel. A diagnózis kimondása előtt

érdeemes megpróbálkozni *H. pylori*-eradikációval, a fertőzés megszűnésével ugyanis a lymphoid szövet (primer alacsony differenciált MALT lymphoma) rohamos csökkenése mutatható ki az esetek nagy részében (3). Újabb megfigyelések beszámolnak a *vacA* és *CagA* pozitívítás szerepének jelentőségéről is, MALT-os betegek 96%-ából *CagA*+ fertőzés volt kimutatható, míg más betegség esetén a fertőzöttek 67%-ából volt kimutatható *CagA* (12). Más vizsgálatokban ezzel ellentétes eredményre jutottak (45), így a *CagA* pozitívítás szerepe a MALT lymphoma patogenezeisében további tisztázásra szorul. A *H. pylori*-fertőzés szerepe a MALT patogenezeisében a különböző kultúrákban eltérő lehet. Felmerült más fertőző ágensek (például HCV) szerepe is.

Megfigyelték, hogy ezen elváltozásokban az antiapoptotikus hatású Bcl-2 jelenléte gyakran kimutatható (38), melynek a szövetszaporulat további sorsa szempontjából jelentős szerepe lehet. A MALT lymphomások B-sejtjeiben a VH gének szomatikus hipermutációját figyelték meg, úgy tűnik, hogy a germinatív centrumokban a sejtek pozitív szelekciója történik az antigén-receptorok különbözősége alapján (50). Megfigyelték a nehézlánc-komplementer régió D-szegmentjének szokatlan átrendeződését is. Felmerült, hogy a p16 tumorszuppresszor gén mutációjának szerepe lehet a low-grade lymphoma high-grade lymphomává való transzformációjában. *Zucca és mtsai* (49) leírtak két esetet, amikor bizonyíthatóan a *H. pylori*-fertőzéssel együtt előforduló klonális B-sejtek képezték a kialakuló MALT lymphoma alapját.

A *H. pylori* okozta krónikus gastritis és lymphoma megkülönböztetésében szerepe lehet a monoklonalitás bizonyításának PCR-rel (32). Egyes megfigyelések (32) szerint ugyanakkor monoklonalitás kimutatható volt

lymphoma diagnóza hiányában is (antigén indukálta monoklonális B- és/vagy T-sejt-szaporulat), ekkor az eradikáció után a lymphoid aggregátumok eltűnése a mucosából lényegesen tovább tartott (gastritis klonális B-sejtekkel), mint monoklonalitás nélküli *H. pylori*-fertőzés esetén. A MALT lymphoma diagnózisának alappillérei tehát továbbra is a szövettan és az endoszkópos kép, a PCR-nak csak kiegészítő szerepe lehet. A prognózis szempontjából fontos lehet a nagysejtes komponens aránya, a blastok diffúz eloszlása, megnövekedett számuk rossz prognózist jelez (11). Mindeddig nem áll rendelkezésre megbízható adat arról, hogy a *H. pylori*-eradikáció hogyan befolyásolja a nagysejtes komponens arányát.

Az utóbbi évek klinikai tanulmányaiban a *H. pylori* eradikációjával az esetek 60–90%-ában low-grade MALT lymphoma komplett remisszióját lehetett elérni (3, 38). Egy 84 esetet vizsgáló tanulmányban (38) azt is megállapították (80%-os remissziót figyeltek meg), hogy az eradikációra nem reagáló esetekben, amennyiben sebészi kezelés történt, az eltávolított szövetekből az esetek kétharmadában a mucosa mélyebb rétegeinek high-grade lymphomája volt kimutatható. Lehetséges tehát, hogy a nem reagáló esetekben valójában high-grade lymphomáról volt szó. Mindezek alapján a *H. pylori*-eradikáció a low-grade MALT lymphoma elsődlegesen ajánlott terápiájának tartható (50). Egyes megfigyelések szerint a lymphoid szövet remissziója esetenként csak ideiglenes. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a *H. pylori*-fertőzésnek csak a MALT kezdeti stádiumában (low-grade MALT EI stádium) van indukáló/kóroki szerepe. Ez lehet a *H. pylori* egy stimuláló antigénjeinek a következménye, később az aktiválódott sejtek egy részében genetikai változások/mutációk léphetnek fel, a *H. pylori*-eradikációja ezt a sejtklont nem érinti, szaporodásnak indulhat, s így egy, a *H. pylori*-tól független low/high-grade lymphoma jöhet létre. Ezt a lehetőséget támasztja alá, hogy egy tanulmányban (26) *H. pylori*-eradikációt követően teljes remisszióba került 50 betegben 24 hónapos utánkövetéssel 4 esetben tapasztaltak lokális relapsust. Sackmann és mtsai (33) endoszonográfiás (EUS) megfigyelése szerint leginkább az EI1 stádiumú betegek esetén jelentett gyógyulást *H. pylori*-eradikáció, az előrehaladottabb stádiumokban az eradikáció kevésbé volt sikeres.

Egyes irodalmi közlések (32, 33) arról is beszámolnak, hogy a *H. pylori* eradikációja high-grade MALT lymphoma regresszióját idézte elő. Ennek ellenére általánosságban elmondható, hogy a high-grade MALT lymphomák terápiajában a *H. pylori*-eradikációnak nincsen (esetleg nagyon limitált) szerepe.

Nakamura és mtsai (25) nemrég egy új gyomor MALT beosztást javasolt aszerint, hogy a *H. pylori*-eradikációra hogyan reagál a folyamat: MALT-A (komplett remisszió), MALT-B (parciális remisszió), MALT-C (nincs változás).

Leírtak olyan esetet is, amikor kapcsolatot lehetett kimutatni a *H. pylori*-fertőzés és a nyálmirigy alacsonyan differenciált lymphomája között: egy 62 éves ázsiai (Sjögren-szindrómás, anti *H. pylori* antitestekkel, Sjögren-antitestekkel, ANA pozitív) nőbeteg – aki a lymphoma kezelésébe nem egyezett bele – *H. pylori*-eradikációs terápiában részesült, a sikeres eradikáció a lymphoma teljes eltűnését okozta; 22 hónapos utánkövetéssel nem észlelték újbóli megjelenését.

A *H. pylori*-fertőzés és gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD), valamint a cardia körüli tumorok

Összetett és még csak részlegesen tisztázott a *H. pylori*-fertőzés és a GERD, illetve a GERD-del kapcsolatos kórképek viszonya. A fekélybetegségben betöltött patogenetikai szerepe miatt korábban a refluxbetegség kiváltásában is jelentős tényezőnek gondolták. Az utóbbi évek adatai azonban, a GERD hosszú távú kezelése, valamint az eradikáció utáni refluxoesophagitisek megszaporodásáról szóló közlések tették szükségessé a probléma újragondolását. A kérdés vizsgálata a proximális gyomortumorok és a nyelöcső-adenocarcinomák számának rohamos növekedése miatt különösen fontos.

Epidemiológiai vizsgálatok (44) arra a következtetésre jutottak, hogy a GERD különböző formáiban (oesophagitis, Barrett-nyelöcső) a *H. pylori*-fertőzöttség kisebb, mint az azonos korosztályban lévő „egészséges” populációban. Egy amerikai felmérés szerint az USA-ban, ahol az elmúlt 25 évben a *H. pylori*-fertőzés előfordulása jelentősen csökkent, a GERD, illetve a cardia körüli gyomorrákok előfordulása jelentősen megnövekedett.

Egy hároméves prospektív vizsgálatban (22) a *H. pylori*-eradikált duodenalis fekélyes betegek 25,8%-ában alakult ki endoszkóposan bizonyított refluxoesophagitis, ezzel szemben a nem eradikált csoportban ez az arány 12,9%. Ugyanakkor a GERD lefolyása enyhébb *H. pylori*-fertőzöttség megléte esetén, sokkal kisebb az esélye a Barrett-nyelöcső kialakulásának. Más adatok (16) szerint a *H. pylori*-fertőzés jelentős szerepet tölt be a cardia gyulladásában (carditis), másrészt nemcsak a gyomor, hanem a cardia területén bekövetkező intestinalis metaplasia kialakulásában is. Újabb felmérések szerint Hollandiában a proximális gyomorrák a leggyorsabban növekvő incidenciájú daganat, az Egyesült Államokban fehér férfiakban a proximális gyomorrák már gyakoribb, mint a distalis típusú (21).

Érdekes, hogy éppen a duodenalis fekély és a gyomor-adenocarcinoma kialakulásában olyan fontos CagA, VacA pozitív *H. pylori* jelenléte gátolja a GERD (illetve a Barrett-metaplasia, proximális gyomor- és distalis nyelöcsőrák) kialakulását (42), tehát itt védő hatást mutat. Vicari és mtsai (42) vizsgálatában *H. pylori* jelenléte GERD, Barrett-nyelöcső és nyelöcsőrák esetén kevésbé volt kimutatható a kontrollhoz képest (kontroll: 46%, GERD: 36%, Barrett: 31%, nyelöcsőrák: 33%), a cagA pozitív törzsek hiánya még ennél is nagyobb különbséget adott (kontroll: 42%, GERD: 36%, Barrett: 13%, nyelöcsőrák: 0%). Chow és mtsai (9) tanulmányában a kontrollszemélyekhez hasonló rizikó (1,1) volt megfigyelhető a proximális gyomor és distalis nyelöcsőrakkal kapcsolatban cagA- *H. pylori* törzsek fertőzése esetén, míg a rizikó jelentősen kisebb volt (0,4) cagA+ törzsek esetén.

Összefoglalás

A gyomorrák kialakulása multifaktoriális folyamat, amelynek a *H. pylori* fontos indukáló tényezője, de semmiképpen nem kizárólagos oka. A baktérium szerepe át-

tekinthetőbbnek tűnik ma az intestinalis típusú gyomorrákok vonatkozásában. A *H. pylori* elsősorban indirekt módon, a krónikus gastritises folyamat elindításával játszik szerepet a karcinogenezisben. A baktérium egyes alkotóelemei és produktumai, illetve közvetve a specifikus és nem specifikus immunválasz, továbbá az előidézett autoimmun folyamatok a mucosa károsodását eredményezik. Hozzájárulhat a folyamat progressziójához, hogy intraluminalisan csökkent az antioxidánsok, így az aszkorbinsav szintje. A megváltozott intragastricus pH és a gyomor mikroflórájának a megváltozása elősegítik mutagének (nitrátok, N-nitrozovegyületek stb.) képződését. Mindezek a folyamatok a host és különböző környezeti tényezők közrehatásával a karcinogenezis irányába hatnak. Az intestinalis típusú rák kialakulásának lépcsői: krónikus gastritis – atrophia – intestinalis metaplasia – dysplasia – carcinoma. A diffúz típusú rákokban a *H. pylori* szerepét eddig elsősorban epidemiológiai megfigyelések bizonyítják, továbbá a szöveti struktúra dezintegrálódását mutató kísérletes adatok.

Epidemiológiai, klinikai és kísérletes tanulmányok meggyőzően bizonyítják a *Helicobacter pylori* szerepét a distalis gyomortumok és az alacsony malignitású MALT lymphomák patogenezisében. Más oldalról egyre több adat erősíti meg, hogy a fertőzésnek lehetséges protektív szerepe van a gastrooesophagealis refluxbetegség, illetve a cardia körüli és a distalis nyelőcsőben elhelyezkedő adenocarcinoma vonatkozásában. Igaznak tűnik tehát Blaser (6) felvetése. Szerinte a *H. pylori* és az ember kapcsolata évmilliókra tekint vissza, és a baktérium ugyanúgy viselkedik, mint a többi, velünk együtt élő mikroba, adott helyzetben betegséget okozhat (antrális gastritis, duodenalis fekély, distalis gyomorrák) ugyanakkor megóvhat egy más, esetleg még súlyosabb kórkép kialakulásától (GERD, cardia körüli, illetve distalis nyelőcső-adenocarcinoma).

IRODALOM: 1. *Anti, M., Armuzzi, A., Gasbarrini, A. és mtsai:* Importance of changes in epithelial cell turnover during *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis. *Gut*, 1998, 43 (suppl1), S27–32. – 2. *Azuma, T., Ito, S., Sato, F. és mtsai:* The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori*. *Cancer*, 1998, 82, 1013–1018. – 3. *Bayerdörffer, E., Neubauer, A., Rudolph, B. és mtsai:* Regression of primary gastric lymphoma of MALT type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT lymphoma study group. *Lancet*, 1995, 345, 1591–1594. – 4. *Becker, K. F., Atkinson, M. J., Reich, U. és mtsai:* E-cadherin gene mutation provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res.*, 1994, 54, 3845–3852. – 5. *Benítez, J. H., González, A. C., Pérez, M. J. és mtsai:* Association between gastric carcinoma, HLA genes, *Helicobacter pylori*. *Gut*, 1998, 43 (suppl2), A68,08/234. (absztrakt). – 6. *Blaser, M. J.:* *Helicobacter pylori*: costs of commensalism. *Gut*, 1997, 41 (suppl3), A1.01.03. (absztrakt). – 7. *Brajsa, K., Dominis, M., Katicic, M. és mtsai:* Ki-67 antigen expression before and after eradication therapy in *Helicobacter pylori* infected patients. *Digestion*, 1998, 59(suppl3), 402, ExhB3102 (absztrakt). – 8. *Cahill, R. J., Sant, S., Beattie, S. és mtsai:* *Helicobacter pylori* and increased cell proliferation: a risk factor for cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1994, 6, 1123–1127. – 9. *Chow, W. H., Blaser, M. J., Blot, W. J. és mtsai:* An inverse reaction between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.*, 1998, 58, 588–590. – 10. *Correa, P.:* *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1995, 19 (suppl1), S37–43. – 11. *De Jong, D., Boot, H., Van Heerde, P. és mtsai:* Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastro-*

enterology, 1997, 112, 1466–1474. – 12. *Eck, M., Schmausser, B., Haas, R. és mtsai:* MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing CagA protein. *Gastroenterology*, 1997, 112, 1482–1486. – 13. *El-Omar, E. M., Oien, K., El-Numjumi, A. és mtsai:* *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*, 1997, 113, 15–24. – 14. *Everett, S., White, K., Schorah, C. és mtsai:* The effect of *Helicobacter pylori* eradication on DNA single strand breaks in gastric epithelial cells. *Gastroenterology*, 1997, 112, A113(absztrakt). – 15. *Farinati, F., Foschia, F., Di Mario, F. és mtsai:* *Helicobacter pylori* eradications and gastric precancerous lesions. *Gastroenterology*, 1998, 115, 512–514. – 16. *Goldblum, J. R., Vicari, J. J., Falk, G. W. és mtsai:* Inflammation and intestinal metaplasia of the cardia: the role of gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 1998, 114, 633–639. – 17. *Hensel, F., Knörr, C., Hermann, R. és mtsai:* Mitogenic autoantibodies in *Helicobacter pylori*-associated stomach cancerogenesis. *Int. J. Cancer*, 1999, 81, 229–235. – 18. *Hongyo, T., Buzard, G. S., Palli, D. és mtsai:* Mutations of the K-ras and p53 genes in gastric adenocarcinoma from a high incidence region around Florence, Italy. *Cancer Res.*, 1995, 55, 2665–2672. – 19. *Huang, J. Q., Sridhar, S., Chen, Y. és mtsai:* Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*, 1998, 114, 1169–1179. – 20. *Komoto, K., Haruma, K., Kamada, T. és mtsai:* *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 1271–1276. – 21. *Kuipers, E. J.:* Exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13(suppl.1), 3–11. – 22. *Labenz, J., Bulm, A. L., Bayerdorffer, E. és mtsai:* Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1997, 112, 1442–1447. – 23. *Menegatti, M., Vaira, D., Miglioli, M. és mtsai:* *Helicobacter pylori* in patients with gastric and nongastric cancer. *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, 90, 1278–1281. – 24. *Moss, S. F., Calam, J., Agarwal, B. és mtsai:* Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut*, 1996, 38, 498–501. – 25. *Nakamura, T., Suzuki, T., Matsuura, A. és mtsai:* Pragmatic classification of gastric MALT lymphoma based on the reaction to cure of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*, 1998, 59(suppl3), 388, ExhA3048(absztrakt). – 26. *Neubauer, A., Thiede, C., Morgner, A. és mtsai:* Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, 89, 1350–1355. – 27. *Osato, M. S., Gutierrez, O., Kim, J. G. és mtsai:* Microflora of gastric biopsies from patients with duodenal ulcer and gastric cancer. A comparative study of patients from Corea, Colombia and the United States. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 2291–2295. – 28. *Parsonnet, J., Friedman, G. D., Orentreich, N. és mtsai:* Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1997, 40, 297–301. – 29. *Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, D. P. és mtsai:* *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 1127–1130. – 30. *Patchett, S. E., Katelaris, P. H., Zhang, Z. W. és mtsai:* Ornithine decarboxylase activity is marker of premalignancy in long standing *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1996, 39, 807–810. – 31. *Rokkas, T., Ladas, S., Liatsos, C. és mtsai:* Relationship of *Helicobacter pylori* cagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig. Dis. Sci.*, 1999, 44, 487–493. – 32. *Rudolph, B., Bayerdorffer, E., Ritter, M. és mtsai:* Is the polymerase chain reaction or cure of *Helicobacter pylori* infection of help in the differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma? *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 1104–1109. – 33. *Sackmann, M., Morgner, A., Rudolph, B. és mtsai:* Regression of MALT lymphoma following eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology*, 1997, 113, 1087–1090. – 34. *Shimoyama, T., Fukuda, S., Tanaka, M. és mtsai:* High prevalence of the CagA-positive *Helicobacter pylori* strains in Japanese asymptomatic patients and gastric cancer patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, 32, 465–468. – 35. *Solcia, E., Fiocca, R., Luinetti, O. és mtsai:* Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1996, 20(suppl 1), S8–22. – 36.

Stolte, M., Eidt, S.: Healing gastric MALT lymphomas by eradicating *Helicobacter pylori*? *Lancet*, 1993, 342, 568. – 37. *Sung, J. J. Y., Go, M. Y. Y., Chan, F. K. L. és mtsai*: COX-2 expression in *H. pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Gastroenterology*, 1999, 116, A321(absztrakt). – 38. *Thiede, C., Morgner, A., Alpen, B. és mtsai*: What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT-lymphoma? *Gastroenterology*, 1997, 113(suppl6), 1442–1447. – 39. *Uemura, N., Kyosai, K., Okamoto, S. és mtsai*: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer – long term endoscopic follow-up study. *Gastroenterology*, 1999, 116, A522 (absztrakt). – 40. *Uemura, N., Mukai, T., Okamoto, S. és mtsai*: *Helicobacter pylori* eradication inhibits the growth of intestinal type of gastric cancer in initial stage. *Gastroenterology*, 1997, 110(suppl4), A282(absztrakt). – 41. *Varis, K., Taylor, P. R., Sipponen, P. és mtsai*: Gastric cancer and premalignant lesions in atrophic gastritis: a controlled trial on the effect of supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1998, 33, 294–300. – 42. *Vicari, J. J., Peek, R. M., Falk, G. W. és mtsai*: The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 1998, 115, 50–57. – 43. *Watanabe, T., Tada, M., Nagai, H. és mtsai*: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology*, 1998, 115, 642–648. – 44. *Werdmuller,*

B. F., Loffeld, R. J.: *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux oesophagitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1997, 42, 103–105. – 45. *Witherell, H. L., Hansen, S., Jellun, E. és mtsai*: Risk for gastric lymphoma in persons with CagA+ and CagA-*Helicobacter pylori* infection. *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 1641–1644. – 46. *Wu, M. S., Shun, C. T., Wang, H. P. és mtsai*: Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 1997, 117, 1457–1465. – 47. *Yamamoto, H., Sawai, H., Perucho, M.*: Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite type. *Cancer Res.*, 1997, 57, 4420–4426. – 48. *Zhu, G. H., Yang, X. L., Lai, K. C. és mtsai*: Non-steroidal antiinflammatory drugs could reverse *Helicobacter pylori*-induced apoptosis and proliferation in gastric epithelial cell. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 1957–1963. – 49. *Zucca, E., Bertoni, F., Roggero, E. és mtsai*: Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in the stomach. *Lancet*, 1998, 338, 804–810. – 50. *Zucca, E., Roggers, E., Pileri, S.*: B-cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumors. *Br. J. Haematol.*, 1998, 100, 3–14.

(Lakatos Péter László dr., *Veszprém*, Kórház u. 1. 8200)

ÚJDONSÁG!

Ivanics György (szerk.): *Esztétikai plasztikai sebészet*

Az utóbbi évtizedekben a plasztikai sebészet hatalmas fejlődésnek indult, sok új beavatkozás vált a mindennapi munka részévé, és ennek következtében meredeken emelkedett az esztétikai műtétekre várók száma.

A felhalmozott ismeretek egy csokorba gyűjtése szükséges és aktuális volt a hazai szakemberek számára. Ez a tankönyvként is kiválóan használható kötet az alapoktól a legmodernebb eljárásokig minden olyan tudnivalóval megismerteti az olvasót, amely még magyar nyelven sehol sem jelent meg ilyen egységes szerkezetben. A kötetet kiegészítő CD melléklet segíti a leírtak megértését és megtanulását. A könyv elsősorban plasztikai sebészeknek készült, mivel azonban e szakma részben interdiszciplináris, a más szakterületen dolgozók számára is hasznos ismereteket tartalmaz. Minden orvos kerülhet olyan helyzetbe, hogy nyilatkoznia kell, betegének érdemes-e plasztikai sebészhez fordulnia az adott problémával. A helyes döntés meghozatalához nyújt segítséget a könyv.

A műtétes szakmák képviselőit például a metszések plasztikai sebészeti módszereinek megismerése és a szakmájukhoz tartozó interdiszciplináris beavatkozásokról szóló fejezetekben leírtak segítik.

Nekik és minden érdeklődőnek ajánljuk a könyvet.

A *Professio Kft.* és a *Springer Orvosi Kiadó* közös könyve kapható a kiadó könyvesboltjában és az orvosi szakkönyvesboltokban.

Ár: 9950,- Ft

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,

pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

Megrendelőlap

(OH 99/45.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az *Ivanics (szerk.): Esztétikai plasztikai sebészet* című művet példányban, 9950 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli.

Elfogadom, hogy az Orvosi Hetilap előfizetőit megillető kedvezmény erre a kiadványra nem vonatkozik.

aláírás

A táplálkozás aktuális kérdései terhességben

Antal Magda dr.

OKK-Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézete, Budapest, Táplálkozás-egészségügyi Főosztály
(főosztályvezető főorvos: Antal Magda dr.)

A terhes nők táplálkozása az utód egészségi állapotára egy életen keresztül kihat. A referátum részletesen foglalkozik a kiegyensúlyozatlan energiabevitel következményeivel, tárgyalja a zsírok szerepét. A mikronutriensek közül a retinol, a B-vitaminok, a kalcium, a vas, a jód és a magnézium hatására tér ki, és felhívja a figyelmet a túlzott nátriumbevitel következményére. A dolgozat a terhes nők számára kimunkált táplálkozási ajánlások irányelveinek ismertetésével zárul.

Kulcsszavak: terhes nő, újszülött, mikro- és makrotápanyagok, táplálkozási ajánlások

Nutritional recommendations during pregnancy. Maternal nutrition during pregnancy is known to influence the health state of the offspring during the whole lifetime. The paper discusses in details the sequelae of the imbalanced energy intake and the role of fats. Out of the micronutrients the effects of retinol, vitamins of the B-group, calcium, iron, iodine and magnesium are discussed and attention is called to the action of the high sodium intake. Finally, the principles of the nutritional recommendations in pregnancy are presented.

Key words: pregnant women, infant, micro- and macronutrients, nutritional recommendations

A terhes nők táplálkozása, tápláltsági állapota döntően befolyásolja az anya és az utód egészségét. Csak a szükségletnek megfelelő energia- és tápanyagbevitel esetén kerülhetők el a túlzott vagy az elégtelen ellátottság következményei (41, 47).

Energiaszükséglet

Terhesség alatt megnő az energiaszükséglet. Többlet-energiabevitelre van szükség a magzat, a méh, a placenta és az emlő szövetek növekedéséhez, az újonnan szintetizált szövetek alapanyagcseréjéhez és az anyai zsír raktározásához.

A terhes nők energiaszükségletét és testtömeg-gyarapodását egyénileg kell megállapítani, illetve megítélni. Normál testtömegindexű (TTI: 19,8–26,0 kg/m²) nők esetében, ha a terhesség alatt optimális a testtömeg-gyarapodás (~ 12,5 kg) és az újszülött testtömege ideális (~ 3,3 kg), akkor az új szövetek képzéséhez és alapanyagcseréjéhez mintegy 45, illetve 150 MJ, a zsírraktározáshoz kb. 130 MJ, azaz mindösszesen 325 MJ többletenergia van szükség (26). Ez a terhesség első trimeszterében 0,0–0,6 MJ/nap, a második, harmadik trimeszterében 0,6–1,2 MJ/nap többlet-energiabevitelt jelent (49).

Az energiaszükségletet döntően befolyásolja az anya tápláltsági állapota. Kimutatták, hogy alultáplált gambiai nőkben (TTI < 19,8 kg/m²) a terhesség első felében jelentősen csökken az alapanyagcseré, majd fokozatosan

nő ugyan, de összességében a többlet-energiaszükséglet nem több mint 26 MJ. Mindez azonban nem járt testtömegcsökkenéssel, azaz a magzat fejlődését a kis zsírraktárral rendelkező nőkben egy energiakímélő, metabolikus adaptáció biztosította (38). Ugyanakkor túlsúlyos, illetve elhízott nők (TTI > 29 kg/m²) esetében a terhesség alatti többlet-energiaszükséglet akár 400 MJ is lehet, ami a megnövekedett alapanyagcsere következménye. Más szóval ez azt jelenti, hogy a nagy testtömegű nők „energiapazarlók” a további zsírrakódás kivédése érdekében (26). Összefoglalva, úgy tűnik, hogy az energiabevitel, a magzat tömege befolyásolja ugyan az anya alapanyagcseréjét és energiaszükségletét, a raktározott zsír mennyisége azonban sokkal inkább meghatározza azt.

Szemléletváltás következett be a terhes nők testtömeg-gyarapodásának megítélésében is. Az Amerikai Orvostudományi Intézet ajánlását az 1. táblázat szemlélteti (47).

1. táblázat: A terhes nők testtömeg-gyarapodása a testtömegindex alapján

TTI a terhességet megelőzően (kg/m ²)	Testtömeg-gyarapodás (kg)		
	összesen	első trimeszter ideje alatt	második és harmadik trimeszterben (hetente)
TTI < 19,8	12,5	2,3	0,49
TTI = 19,8–26	11,5–16	1,6	0,44
TTI > 26–29	7–11,5	0,9	0,3
TTI > 29	6		

Forrás: Store (47)

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány.

Rövidítések: TTI = testtömegindex; IUGR = intrauterin növekedésgátlás; en% = energia%; AA = arachidonsav; DHA = dokozahexaénsav

Az anya hiányos vagy elégtelen energia- és tápanyag-bevitelével elsősorban a fejlődő országokban kell számolni, de ez a fejlett országokban is előfordulhat, ha az anya a terhesség alatt fogyni akar, illetve az elhízástól félve csökkenti táplálékfelvételét, vagy ha nem megfelelően összeállított vegán étrenden él. Kis testtömegű terheseknél, illetve ha a testtömeg-gyarapodás nem éri el a kívánt mértéket, ha az anya nagyon fiatal, ha primiparáról van szó, illetve ha az anya dohányzik vagy rendszeresen alkoholt fogyaszt, gyakoribb a koraszülés, nagyobb az esélye annak, hogy az újszülött kis testtömegű lesz (28).

A születési testtömeget a környezeti tényezőkön túl a genetikai predispozíció is befolyásolja. Újabban a generációk közötti összefüggést is kimutatták mind apai, mind anyai ágon, ez az összefüggés azonban szorosabb az anya vonatkozásában (45).

A kis testtömegű újszülöttek lényegében három csoportba sorolhatók: rövid gesztációs idejű (praematurus) koraszülöttekre, intrauterin retardáltakra (IUGR) és azokra, akikre mindkettő jellemző. 1985-ben az Egyesült Államokban az élve születettek 6,7%-ának 2500 g alatt volt a testtömege, s ezek mintegy 30%-a az IUGR csoportba tartozott, jöllehet a 37. gesztációs hét után jöttek világra (35). A fejlett országokban az újszülöttek mintegy 2%-a kis testtömegű – IUGR, a fejletlen országokban ez az arány átlagosan 11%-ra tehető (15). Hazánkban kis testtömegű születettek prevalenciája az 1997-es demográfiai adatok szerint 8,4% volt (16). Az IUGR prevalenciájára vonatkozóan országos adat nem áll rendelkezésre. Retrospektív és prospektív tanulmányok bizonyítják, hogy az anya rossz tápláltsági állapota a gesztációt megelőzően, illetve az inadekvát táplálkozás a terhesség során IUGR-hoz vezethet. Ezért mindenképpen törekedni kell a megfelelő energia- és tápanyagellátottságra. Az időre született kis testtömegű (2000–2499g) újszülöttek körében a neonatális és postnatalis halálozást tízszer gyakoribbnak találták, mint az érettek esetében (3000–3499 g). A kis testtömegű születők morbiditási adatai is rosszabbak, elsősorban az asphyxia, a hypoglykaemia, a légzőszervi infekció és a diarrhoea veszélye fenyegeti őket (4).

Az anya táplálkozási jelentős mértékben befolyásolja a placenta és ezáltal a magzat fejlődését. A nagy szénhidrát- vagy zsírbevitel a terhesség korai szakában gátolja a placenta növekedését, ami még kifejezettebb lehet akkor, ha terhesség késői szakában csökken a tejtermékekből származó fehérjebevitel mennyisége. Mindez együttvéve a születési testtömeg csökkenését vonja maga után (20, 48).

Újabban a kis testtömegű újszülötteket a has- és fejkörfogat, a fej-törzs-hossz és a ponderal-index (testtömeg/hossz³) alapján szimmetrikus és aszimmetrikus csoportokba osztják, amelynek a felnőttkori megbetegedések szempontjából lehet jelentősége. Az in utero krónikusan éhező, szimmetrikus „satnya” újszülöttnél mind a csontváza, mind a lágy szövetek csökkennek. A „sovány” aszimmetrikus újszülötteknek a hossznövekedése normális, de a szövetek (elsősorban a visceralis és zsírszövet) tömege nem fejlődik a kívánt mértékben, ami a ponderal-index csökkenését eredményezi – ez a harmadik trimeszterben következik be. A magzat gyors hossznövekedése ugyanis a második trimeszterre tehető, míg a testtömeg-gyarapodás a harmadik trimeszterben történik: a 26. héten a magzat zsírtömege a magzat tömegének 1%-át teszi ki, ez az érték a 38. héten 12%-ra nő (39).

Feltételezik, hogy az első trimeszterben bekövetkező alultápláltság felnőttkorban a magas vérnyomás és a stroke előfordulási gyakoriságát növeli. A második trimeszterben bekövetkező alultápláltság következtében a későbbiekben a nem inzulinfüggő cukorbetegség fejlődhet ki, míg a harmadik trimeszterben bekövetkező alultápláltság esetén a felnőttkorban a hipertónia és a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázata nő (6, 29, 30, 48).

A krónikusan alultáplált terhes nőkben gyakoribb a terhességi anaemia, a membránok rupturája és az endometritis (41). Ugyanakkor a túlzott energiabevitel is terhességi szövődményekhez vezethet. A legújabb adatok szerint a terhességet megelőzően is elhízott nőkben (TTI > 30,0 kg/m²) közel háromszoros az esélye a késői magzati (> 28. gesztációs hét) elhalálozásnak, és nagyobb a perinatalis halálozás veszélye is. Körülbekerül gyakoribb a terhességi hipertónia, diabetes, a hyperlipidaemia, valamint a praeclampsia. Számos bizonyíték van arra is, hogy a követő terhések esetében gyakoribbak a fejlődési rendellenességek, elsősorban a spina bifida aperta/cystica (9, 14).

Vegyes táplálkozás esetén napi 10 g többlet-fehérje-bevitel kielégíti a terhes nő szükségletét. Hiányos fehérje-bevitel esetén általában az energiabevitel is elégtelen. Ez, mint korábban említettük, a fejlett országokban is előfordulhat.

Zsírok

A korábbi években a zsírokat elsődlegesen mint energia-hordozókat tartottuk számon. Az utóbbi évek kutatásai hívták fel a figyelmet az n-6 és n-3 családba tartozó hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak élettani jelentőségére (12, 17, 22, 36). Ezek a zsírsavak a membránok foszfolipidjeibe beépülve, szerepet játszanak a sejtek integritásának, funkciójának szabályozásában, a membránok fluiditásának fenntartásában. A belőlük képződő eikozanoidok hormonszerű hatást fejtenek ki. Befolyásolják a membránfehérjék (enzimek, receptorok, ioncsatornák) működését is. A többszörösen telítetlen zsírsavak igen érzékenyek a peroxidációra. Ezért a membránok integritásának fenntartása érdekében a megfelelő antioxidáns (például β -karotin, retinol, tokoferol, szelén) ellátottságáról is gondoskodni kell.

Az n-3 családba tartozó hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak hiányos bevitele esetén gyakoribb a terhességi hipertónia, a praeclampsia és a koraszülések előfordulása, illetve ezek bevitelével csökkenthető ezen terhességi szövődmények. A hatást a vér viszkozitásának csökkenésére vezetik vissza, melynek következtében javul a placentáris keringés és csökken a vérnyomás. A második trimeszter végén, a harmadik trimeszterben ugrásszerűen megnő a magzat agysejtjeiben az arachidonsav-(AA – 20:4n-6) és a dokozahexaén-sav-(DHA – 22:6n-3) koncentráció, az agy gyors növekedésével párhuzamosan. Az agy a magzat testtömegének mintegy 16%-át teszi ki, s a magzat összenergia-szükségletének körülbelül 70%-át igényli. Az agy zavartalan tápanyagellátása a szív és az erek koordinált növekedését is feltételezi. A DHA fontos szerepet tölt be a látási folyamatokban is, ez magyarázza, hogy a retina DHA-tartalma is nő az érés során (a fotoreceptorokban a membránlipidek 60%-a DHA). Ma már egyre több bizonyíték van arra, hogy a hiányos AA-, DHA- és antioxidáns-ellátottság, ami a kis testtömegű, éretlen csecsemőkre jellemző, predisponáló tényezőként kell számon tartani az intraventricularis vérzések, a periventricularis leukomalacia, a retinopathia és a bronchopulmonalis dysplasia kialakulásában. A magzati korban bekövetkező elégtelen n-3 zsírsavellátottság enyhébb esetben a fényérzékeny zavarához vezethet, és csökkent látásélességet eredményezhet.

A zsírbevitel akkor tartható megfelelőnek, ha az a teljes napi energiaszükséglet 30%-át nem haladja meg. A telített zsírsavak mennyisége a teljes energiabevitel

10%-át (10 en%), az egyszerűen telített zsírsavak 12 en%-át, a többszörösen telítetlenek 8 en%-át tegye ki. A linolsav legalább 1 en%, az alfa-linolénsav legalább 0,2 en% legyen, és a linolsav/alfa-linolénsav-arány ne legyen több mint 10 (2, 49).

Vitaminok és ásványi anyagok

Nemcsak a makro-, de a mikrotápanyagok hiányos vagy túlzott bevitele is károsíthatja az anya vagy a magzat szervezetét. Ezek közül a mikrotápanyagok közül azokat emeljük ki, amelyek szélsőséges bevitelével leginkább számolni kell, illetve amelyek hiányos bevitele koraszüléshez, a membránok korai rupturájához, abortuszhoz, praeclampsiahoz vezet, vagy az elégtelen bevétel eredményeként az újszülött kis testtömegű lesz (32, 40).

A *retinol*nak (A-vitamin) mind hiányos, mind túlzott bevitele teratogén ártalmakat idézhet elő. A fejlett országokban ez utóbbival kell számolni, mint iatrogén ártalommal (31, 42). Gesztációs korban ezért az A-vitamint orvosi javaslatra béta-karotin formájában célszerű adni. Egy angol tanulmány szerint a köldökvér A-vitamin-tartalma korrelációt mutatott az újszülött testtömegével, fejkörfogatával, hosszával, a gesztáció idejével (19). A javasolt bevitt retinolekvivalensben megadva 1,0 mg/nap.

Mind az állatkísérletek, mind az emberi megfigyelések igazolják, hogy a *tiamin*hiány az intrauterin növekedés gátlásához vezet. Az utóbbi időben arra is felhívják a figyelmet, hogy az agy fejlődése szintén zavart szenved. A jelenséget a szénhidrát-, a zsírsavcsere, valamint a nukleotid szintézisében szerepet játszó tiamindependens enzimek hiányos működésével magyarázzák (8, 23). A javasolt tiaminbevétel 1,5 mg/nap.

A terhesség során a placenta, a magzat növekedéséhez, a vörösvérsejtképzéshez többlet-*folát*bevételre van szükség. A folát a hasonló biológiai hatású és szerkezetű természetes pteridinszármazékok gyűjtőneve. Az alapvegyület a folsav, melyben a pteroinsavhoz glutaminsav kapcsolódik. Néhány megfigyelés arra utal, hogy folsavhiányban gyakoribb a spontán vetélés, a koraszülés és több a kis testtömeggel születők száma. Sokkal inkább bizonyított az összefüggés a foláthiány és az anencephalia, illetve a spina bifida cystica/aperta megjelenése között (13, 34). A fejlődési rendellenességek hátterében a homocisztein-anyagcsereben bekövetkező rendellenesség áll, amit egy genetikailag meghatározott enzimdefektus következtében fellépő remetilációs zavar eredményez. A homocisztein zavartalan anyagcseréjéhez folsav, piridoxinra (B₆-vitamin) és kobalaminra (B₁₂-vitamin) van szükség, ezenkívül nem lehet kizárni a cink védő szerepét sem, mivel egyes irodalmi adatok szerint az a folátfelszívódást javítaná (33). Mind Magyarországon, mind a fejlett országokban elégtelen a folátbevétel (1, 3, 37). Ezért számos országban alkalmazzák a folát-szupplementációt. Mai tudásunk szerint ezt a fogamzást megelőzően legalább egy hónappal kell megkezdeni, s a terhesség harmadik hónapjáig kell folytatni. Az FDA (Élelmiszer és Gyógyszer Hivatal) a többlet-folátbevitt a lakosság teljes egészére kiterjesztette, amennyiben 1998. január 1-jei hatállyal kötelezővé tette a liszt, a kenyér, a kukorica, a rizs és a tésztafélék, valamint más sze-

mes termékek folsavval (140 mg/100 g termék) történő dúsítását (18). Ilyen irányú törekvések Magyarországon is észlelhetők, ennek azonban csak akkor van létjogosultsága, ha a folsavval dúsított liszt és a belőle készített termékek egyenletesen teríthetők az országban. Tekintettel arra, hogy a hyperhomocysteinaemia kivédéséhez piridoxinra és kobalaminra is szükség van, nem egy folát-készítményben ezek a vitaminok is megtalálhatók. Folátból a magyar ajánlás szerint 200 µg/nap többletbevitt javasolt (47), az újabb amerikai ajánlás szerint a terheseknek 600 µg étrendi folát-ekvivalensnek megfelelő folátbevittől kell gondoskodni (5).

A *piridoxin* számos koenzim komponense, többek között részt vesz az aminosav-anyagcserében és igen fontos szerepet tölt be a központi idegrendszer fejlődésében. A hiányos piridoxin-ellátottságot teszik felelőssé a terhességi depresszióért. A terhesség során fellépő erős hányinger, hányás piridoxinnal csökkenthető. A piridoxinbevitt terhesség alatt 2,6 mg/napra kell növelni (49).

Kalcium: a placentáris eredetű ösztrogén gátolja a csontreszorpciót, miközben kompenzatorikus parathormon-szekréciót idéz elő. Ez a mechanizmus a belső történő felszívódás növelésén keresztül lehetővé teszi a szérumkalcium szinten tartását, és elősegíti a magzat csontvázának mineralizációját. A terhesség alatt mintegy 30 g kalcium halmozódik fel, ebből kb. 25 g a magzati, a többi az anyai csontvázba kerül. Ez utóbbi a laktáció idejére jelent tartalékokat (47). Néhány random klinikai vizsgálat alapján a kalcium-szupplementáció, úgy tűnik, csökkenti a terhességi hipertónia, a praeclampsia, a koraszülések incidenciáját. Meg kell azonban jegyezni, hogy a szupplementáció eredményességét ott észlelték, ahol nem kielégítő az átlagos kalciumbevitt. A terhes nőknek napi 400 mg többlet-kalciumbevitt ajánlott (49).

A *jód* a tiroxin és a trijód-tironin esszenciális összetevője, melyek a normál növekedéshez, fejlődéshez a megtermékenyítés pillanatától elengedhetetlenek. A jódhiányos állapot akár kretinizmushoz is vezethet. Ez azonban kivédhető a terhesség első három hónapjában adott jódkiegészítéssel. A szuboptimális jódelátottság esetén is károsodik a magzati agy fejlődése, elsősorban a kognitív funkciók sérülnek. Terhesség alatt 25 µg/nap többletjód bevitt ajánlott (40, 47, 49). Jódhiányos területeken a szupplementációt a csecsemőkori hypothyreosis kivédése érdekében a második, harmadik trimeszter idejére is érdemes kiterjeszteni.

A terhesség során a magzat, a placenta növekedéséhez, a vörösvérsejtképzéshez többlet-*vas*bevittre van szükség. A vasszükséglet növekedése az első trimesztertől fokozatosan nő, és a harmadik trimeszterben éri el a maximumát (21). Normális terhesség során a többletvasigény átlagosan 800–1000 mg-ra tehető, ami a második-harmadik trimeszterben 5–6 mg/nap többletbevitt jelent (7). Ez a mennyiség csak akkor fedezhető, ha a terhes nő vasraktára feltöltött állapotban van, és a szervezet a táplálékkal megfelelő mennyiségű vashoz jut. Számítások szerint ebben az esetben a vasraktáraknak legalább 500 mg vasat kellene tartalmaznia. Egy nemzetközi összehasonlítás adatai ugyanakkor azt mutatják, hogy a raktárakban a vas mennyisége a kritikus 500 mg-ot sohasem érte el, sem az amerikai, sem a svéd nők esetében. A nők kevesebb mint 5%-ában 400 mg, kb. 20%-ában

250 mg, 50%-ában 150 mg vas volt a raktárakban, és a nők mintegy 25–30%-ának üres volt a vasraktára (21). Mind a hazai (3), mind a nemzetközi (1, 7, 37) felmérések azt mutatják, hogy a táplálékkal bevitt vas mennyisége nem haladja meg a 13 mg-ot, ami átlagosan 1,3 mg vas-hasznosulást jelenthet naponta.

A vér alacsony hemoglobinszintje és elégtelen oxigéntelítettsége fáradékonysággal, csökkent munkavégző képességgel járhat együtt. Gyengül a fertőzésekkel szembeni ellenállás és szüléskor fokozott a műtéti beavatkozások szövődményeinek veszélye. A terhesség korai szakában fellépő vashiányos anaemia (Hb < 104 g/l) növeli a koraszülések, a kis testtömegű újszülöttek számát, a perinatalis halálozás gyakoriságát. Több szerző azonban felhívja a figyelmet arra, hogy a harmadik trimeszterben mért alacsony hemoglobinszint esetén a születési testtömeg inkább nagyobb, és megszűnik a koraszülés veszélye (43, 46). A harmadik trimeszterben, valamint a szüléskor mért hemoglobinkoncentrációk összessége U alakú eloszlási görbét mutat. Epidemiológiai vizsgálatok igazolják, hogy az U jobb szarván lévő magas hemoglobinszintek (Hb > 135 g/l) éppúgy kóros következményekkel járhatnak, mint a terhesség első felében mért alacsony értékek. Nevezetesen, a magas hemoglobinkoncentráció növeli a terhességi hypertonia, praeclampsia veszélyét; a kis testtömegű szülöttek számának gyakoriságát, a koraszülések előfordulását, valamint a perinatalis halandóságot. Úgy tűnik, hogy a terhesség közepe táján a 100 g/l hemoglobinkoncentráció az optimális, de a 95 g/l alatti értékek már veszélyt jelentenek a terhesség kimenetelére (21, 43, 46). Mindezekből kitűnik, hogy a vasstatus folyamatos követése a terhesség alatt alapvető.

A rutin vaspótlás gyakorlata mind hazai, mind nemzetközi szinten elfogadott. Ez naponta mintegy 15 mg többletbevitt jelent. Ugyanakkor többen óvnak ettől, illetve szükségtelennek tartják (24, 25, 46, 50). A hazai gyakorlatban a rutin szupplementáció a terhesség 4. hónapjától a szoptatás végéig tart, napi 150–200 mg elemi vas formájában. A vas-szupplementációval kapcsolatban azonban számos kérdés merül fel. A mellékhatások miatt többen abbahagyják a készítmény szedését, mások többet fogyasztanak a kelleténél. Újabb kifejlesztettek egy készítményt (11), amely hosszan tartózkodik a gyomorban, és csak 50 mg vasat tartalmaz. A vizsgálatok azt igazolják, hogy a kisebb vasbevétel ellenére nagyobb a felszívódás, és sokkal ritkábban, illetve egyáltalán nem jelentkeznek mellékhatások (44). Felmerül annak a lehetősége, hogy a vasbevitt heti egy alkalomra lehetne csökkenteni. Ez a megoldás jelenleg kutatás tárgyát képezi, s a terhesek esetében különös odafigyelést igényel.

Saját vizsgálatunk szerint a gesztációs korban lévő nők (kortól függetlenül) 12–20%-a már a perikonceptcionális időszakban vashiányos. Célszerű lenne arra törekedni, hogy a vasraktárak a terhességet megelőzően fel legyenek töltve, mert így kiegyensúlyozott táplálkozás mellett a szupplementációt számos esetben el lehetne hagyni. Lényeges, hogy a vasstatus a terhesség egész ideje alatt monitorozni kell, mert csak így lehet elkerülni mind a túlzott, mind a hiányos vasbevétel következményeit.

Az anyai és magzati szövetek növekedése mintegy 40 mg többlet-magnéziumbevitt igényel. Az irodalom nem egységes abban a kérdésben, hogy a magnézium-szupplementációval csökkenthető-e a praeclampsia in-

cidenciája és megakadályozható-e az intrauterin növekedés gátlása (10, 27, 47). A magyar táplálkozási ajánlás 150 mg többlet-magnéziumbevitt javasol, ez kielégíti a magzat szükségletét, ami mintegy 1 g-ra tehető (49).

A magyar szokásokat figyelembe véve nem mehetünk el szó nélkül a nátriumbevétel mellett. Vizsgálataink (3) szerint a terhes nők nátriumbevétele az ajánlott érték háromszorosa, ez mintegy 15–16 g/nap sófogyasztásnak felel meg. A nagy nátriumbevétel pedig a sóérzékeny terhesekben egyértelműen elősegíti a hypertonia kialakulását.

Az irodalmi adatok ismertetése mellett célszerű azokat a táplálkozási ajánlásokat is közzétenni, amelyek a gyakorlati élet szempontjából jelentőséggel bírnak a terhes nők életében.

1. Mérsékletre kell inteni a húsfogyasztást és a zsírdékok használatát illetően. A húsok közül elsődlegesen sovány baromfi (bőr nélkül), hal kerüljön az étrendbe, salátaöntetként szója-, kukorica-, repceolaj, s ha mód van rá, olívaolaj is szerepeljen.

2. A sovány tej és tejtermékek fogyasztását rendszeresen, naponta többször iktassák be étrendjükbe.

3. Szorgalmazni kell a gabonaműek, a burgonya, a zöldség, a gyümölcsfélék bőséges fogyasztását.

4. Fel kell hívni a figyelmet az utánsózás veszélyére, illetve a jódozott só használatára.

5. Tudatosítani kell, hogy a terhes nőnek nem „két személy” helyett kell étkeznie. A többlet-energiabevitelre (300 kcal/nap, azaz 1260 kJ/nap) egészséges, jó tápláltsági állapotú nő esetében csak a II. és III. trimeszterben van szükség. Tudni kell azonban azt is, hogy a terhesség nem a fogyókúra ideje.

6. Javasolni kell a rendszeres testmozgást.

IRODALOM: 1. Anderson, A. S., Campbell, D. M.: The influence of dietary advance on nutrient intake during pregnancy. *Br. J. Nutr.*, 1995, 73, 163–177. – 2. Antal M., Gaál Ó.: Többszörösen telítetlen zsírsavak jelentősége a táplálkozásban. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 1153–1158. – 3. Antal, M., Regöly-Mérei, A., Varsányi, H. és mtsai: Nutritional survey of pregnant women in Hungary. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 1997, 67, 115–122. – 4. Ashworth, A.: Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1998, 52, 34S–53S. – 5. Bailey, L. B.: Dietary reference intakes for folate: The debut of dietary folate equivalents. *Nutr. Rev.*, 1998, 56, 294–299. – 6. Barker, D. J. P.: Maternal nutrition, fetal nutrition and disease in later life. *Nutrition*, 1997, 13, 807–813. – 7. Bothwell, T. H., Baynes, R. D., MacFarlane, B. J.: Nutritional iron requirements and food iron absorption. *J. Int. Med.*, 1989, 226, 356–357. – 8. Butterworth, R. F.: Vitamin deficiencies and brain development. In (Mal)Nutrition and the infant brain. Szerk.: VanGelder, N. M., Butterworth, R. F., Drujan, B. Wiley-Liss Inc. New York. 1990, 207–224. old. – 9. Cnattingius, S., Bergström, R., Lipworth, L. és mtsai: Pregnancy weight and risk of adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 147–152. – 10. Conradt, A., Weidinger, H., Algayer, H.: Magnesium therapy decreased the rate of intrauterine fetal retardation, premature rupture of membranes and premature delivery in risk pregnancies treated with betamimetics. *Magnesium*, 1985, 4, 20–28. – 11. Cook, J. D., Carriaga, M., Kahn, S. G., Schalch, W. és mtsai: Gastric delivery system for iron supplementation. *Lancet*, 1990, 335, 1136–1139. – 12. Crawford, M. A., Costeloe, K., Ghebremeskel, K. és mtsai: Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997, 66, 1032S–1041S. – 13. Czeizel, A. E., Dudás, I.: Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1832–1835. – 14. de Groot, L. C. P.: High maternal body weight and pregnancy outcome. *Nutr. Rev.*, 1998, 57, 62–64. –

15. de Onis, M., Blössner, M., Villar, J.: Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. Eur. J. Clin. Nutr., 1998, 52, 5S-15S. – 16. Demográfiai Évkönyv, Magyarország Népesedése, 1997, KSH, Budapest, 1999, 1034. – 17. Dyerberg, J., Bang, H. O.: Pre-eclampsia and prostaglandins. Lancet, 1985, i, 1267. – 18. Editorial: Folic acid fortification. Nutr. Rev., 1996, 54, 94. – 19. Ghebremeskal, K., Burns, L., Burden, T. J. és mtsai: Vitamin A and related essential nutrient in cord blood: relationships with antropometric measurements at birth. Early Hum. Dev., 1994, 39, 177-188. – 20. Godfrey, K., Robinson, S., Barker, D. J. P. és mtsai: Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. BMJ, 1996, 312, 410-414. – 21. Hallberg, L.: Iron balance in pregnancy and lactation. Nutritional anemias. In Nestlé Nutrition Workshop Ser. Vol 30. Szerk.: Fomon, S. J., Zlotkin, S. Nestec Ltd, Vevey/Raven Press Ltd, N. Y. 1992. – 22. Hansen, A. S.: New biological and clinical roles for the n-6 and n-3 fatty acids. Nutr. Rev., 1994, 52, 162-167. – 23. Heinze, T., Weber, W.: Determination of thiamine in maternal blood during normal pregnancies and pregnancies with IUGR. Z. Ernährungswiss., 1990, 29, 39-46. – 24. Hemminki, E., Merilainen, J.: Long-term follow-up of mothers and their infants in a randomized trial on iron prophylaxis during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1995, 173, 205-209. – 25. Hibbard, B. M.: Iron and folate supplements during pregnancy: supplementation is valuable only in selected patients. BMJ, 1988, 297, 1324-1325. – 26. King, J. C., Butte, N. F., Bronstein, M. N. és mtsai: Energy metabolism during pregnancy: influence of maternal energy status. Am. J. Clin. Nutr., 1994, 59, 439S-445S. – 27. Kovacs, L., Molnar, E., Huhn, E. és mtsai: Magnesium Substitution in der Schwangerschaft. Geburtsh Frauenheilk., 1988, 48, 595-600. – 28. Lang, J. M., Liebermann, E., Cohen, A.: A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. Epidemiology, 1996, 7, 369-376. – 29. Langley-Evans, S. C., Gardner, D. S., Welham, S. J. M.: Intrauterine programming of cardiovascular disease by maternal nutritional status. Nutrition, 1998, 14, 39-47. – 30. Leon, D. A.: Fetal growth and adult disease. Eur. J. Clin. Nutr., 1998, 52, 72S-82S. – 31. Martha, M., Werler, E. J., Rosenberg, L. és mtsai: Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. Teratology, 1990, 42, 497-503. – 32. Mathews, F.: Antioxidant nutrients in pregnancy: a systematic review of the literature. Nutr. Res. Rev., 1996, 9, 175-195. – 33. Mills, J. L., Scott, J. M., Kirke, P. N. és mtsai: Homocysteine and neural tube defects. J. Nutr., 1996, 126, 756S-760S. – 34. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects. Lancet, 1991, 338, 131-138. – 35. Nelson, W. E.: Gyermekegyógyászat tankönyve. Szerk.: Behrman, R. E., Melania, Budapest, 1995, 441-442. old. – 36. Olsen, S. F., Dalby-Sørensen, J. D., Secher, N. J. és mtsai: Randomized controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. Lancet, 1992, 339, 1003-1007. – 37. Ortega, R. M., Gaspar, M. J. és Moreiras, O.: Dietary assessment of pregnant Spanish women group. Internat. J. Vit. Nutr. Res., 1994, 64, 130-134. – 38. Poppitt, S. D., Prentice, A. M., Jequier, E. és mtsai: Evidence of energy sparing in Gambian women during pregnancy: a longitudinal study using whole-body calorimetry. Am. J. Clin. Nutr., 1993, 57, 353-364. – 39. Prada, J. A., Tsang, R. C.: Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. Eur. J. Clin. Nutr., 1998, 52, 21S-28S. – 40. Ramakrishnan, U., Manjrekar, R., Rivera, J. és mtsai: Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. Nutr. Res., 1999, 19, 103-159. – 41. Rosso, P.: Nutrition and metabolism in pregnancy: mother and fetus. Oxford University Press, New York, Oxford, 1990, 168-208; 264-311. old. – 42. Rothman, K., Moore, L. L., Singer, M. R. és mtsai: Teratogenicity of high vitamin A intake. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1369-1373. – 43. Scholl, T. O., Hediger, M. L.: Anemia and iron-deficiency anemia: Compilation of data on pregnancy outcome. Am. J. Clin. Nutr., 1994, 59, 492S-501S. – 44. Simmons, W. K., Cook, J. D., Bingham, K. C. és mtsai: Evaluation of gastric delivery system for iron supplementation in pregnancy. Am. J. Clin. Nutr., 1993, 58, 622-626. – 45. Smith, G. D., Hart, C., Ferrell, C. és mtsai: Birth weight of offspring and mortality in the Renfrew and Paisley study: prospective observational study. BMJ, 1997, 315, 1189-1205. – 46. Steer, P., Alam, A. M., Wadsworth, J. és mtsai: Relation between maternal hemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. BMJ,

1995, 310, 489-491. – 47. Stone Neuhouse, M. L.: Nutrition during pregnancy. In Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. Szerk.: Mahan K. L., Escott-Stump S. 9th edition, W. B. Saunders Comp, Philadelphia, 1996, 181-194. old. – 48. Symonds, M. E., Clarke, L.: Nutrition-environment interactions in pregnancy. Nutr. Res. Rev., 1996, 9, 135-148. – 49. Tápanyagtáblázat. 12. átdolgozott, bővített kiadás, Szerk.: Biró Gy., Lindner K., Medicina, Budapest, 1995. – 50. US Preventive Services Task Force: Routine iron supplementation during pregnancy. JAMA, 1993, 270, 2848-2854.

(Antal Magda dr., Budapest, Gyáli út 3/a 1097)

Professzor Aberwas feljegyzéseiből

„A környezetvédők követelik a smog-riadó elrendelését. Egyetérték. De kérem, rendeljük el legalább egyszer a snobriadót is.”

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeteket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegségekkel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-9349-449



**SLOVAKOFARMA
HUNGARY**

EVERIDEN® Antiepilepticum

Every Day
A Rohamtalan Napokért

Hatóanyag: 300 mg natrium valproicum
Monoterápiában vagy más antiepilepticummal kombinációban alkalmazható.

Javallatok: Generalisált rohamok: petit-mal, pycnolepsias absance-ok, myoclonusos astaticus rohamok (Lennox-Gastaut-syndroma), saiaam epilepsia (BNS-rohamok, West-syndroma, propulsiv PM, grand mal+petit mal, Partialis (focalis) rohamok: motoros rohamok (Jackson roham, adhesiv rohamok), psychomotoros rohamok, partialis secunder generalisáló rohamok.

Ellenjavallatok: Készítménnyel szembeni túlérzékenység. Máj vagy hasnyálmirigy-működés zavara, thrombocytopenia, vérzéses diathesis, terhesség, szoptatás.

Figyelmeztetések: A kezelés előtt, majd kéthavonta, illetve az adag emelése után ellenőrizni kell a májfunkciót, vérérvadást

idejét, trombocyta-aggregációt és a fibrinogén szintet.

Mellékhatások: Gastrointestinalis panaszok, vérérvadási zavarok, ritkán májkárosodás. Barbiturátokkal történő kombinált alkalmazáskor magatartási zavart okozhat.

Adagolás: Individuális.

Felnőtt kezdő adag napi 600 mg, amely háromnaponta 150 mg-mal emelhető 900-1500 mg-ig.

Gyermekek szokásos napi adag általában 20-30 mg/ttkg.

További információért forduljon képviselői irodánkhoz!

1045 Budapest, Bertini út 47-49.
Tel.: (06-1) 369-2693
Fax: (06-1) 369-0060
OGYI eng. szám: K-1296

Sumetrolim[®]

sulfamethoxazol + trimethoprim



BÍZHAT BENNE

Generációkat köt össze

További információ: EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékosztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20. • Tel: 260-2282 • Fax: 265-2192



Az anyai dohányzás akut hatása az anyai és magzati vérkeringésre

Dienes József dr., Takács Tibor dr. és Berkó Péter dr.

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Miskolc, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Berkó Péter dr.)

A szerzők a dohányzás anyai és magzati vérkeringésre gyakorolt akut hatását vizsgálták 22 önkéntes terhesen. Valamennyi terhes krónikus dohányzó volt, és naponta ötnél több cigarettát szívott el. Vizsgálataik során mérték az anyai szív működés frekvenciáját és a vérnyomást, a magzati szív működés frekvenciáját, a magzati aorta, az arteria umbilicalis, az arteria uterina és a magzati arteria cerebri media rezisztenciaindexét a dohányzást közvetlenül megelőzően, majd azután. Megfigyelésük szerint dohányzás hatására szignifikánsan emelkedett az anyai és magzati szív működési frekvencia, valamint az arteria umbilicalis rezisztenciaindexé. Az eredmények arra utalnak, hogy a dohányzás nemcsak hosszabb távon, hanem akut formában is kedvezőtlenül hat az anyai és magzati vérkeringésre.

Kulcsszavak: vérátáramlás, dohányzás, magzati vérkeringés, Doppler-képzéskészítés

Ismert, hogy a terhesség alatt dohányzó nők újszülötteiknek átlagos születési súlya kisebb, mint a nem dohányzó anyák újszülöttjeinek átlagsúlya (3, 8). A megfigyeléseket követően több tanulmány is foglalkozott a dohányzás és a születési súly kapcsolatával, amelyek az első vizsgálatok eredményeit megerősítették (6, 11). Igazolódott továbbá az is, hogy a születési súly csökkenésén túl a dohányzásnak egyéb kedvezőtlen hatásai is megfigyelhetők, amelyek eredményeképpen nő a magzati és neonatális morbiditás és mortalitás (3, 7, 8, 11, 15). Mindezek ellenére a dohányzó terhesek aránya területünkön megfigyeléseink szerint nem csökken, sőt enyhén emelkedik (15). Ennek okai alapvetően szociális és kulturális jellegűek: a dohányzó terhesek jelentős része rossz szociális helyzetű, átlagéletkoruk magasabb, gyakori a multiparitas (10, 15). Mindezek alapján felmerült annak a lehetősége is, hogy a kedvezőtlen szülészeti mutatók hátterében esetleg nem a dohányzás, hanem az előbb felsorolt tényezők állnak. A megfelelő kontrollcsoportokkal készült tanulmányok azonban egyértelműen igazolták a dohányzás oki szerepét a kedvezőtlen szülészeti morbiditás és mortalitás alakulásában (3, 8, 15). Ezek közül legnagyobb számban a korai leányelválás, az intrauterin elhalás, valamint a magzati retardáció figyelhető meg (1, 2, 3, 8, 15). A dohányzás akut anyai és magzati hatásairól viszonylag kevés az ismeretünk.

Az utóbbi években általánosan alkalmazott Doppler-ultrahangvizsgálat révén azonban lehetővé vált az uteri-

The acute effects of maternal cigarette smoking on maternal and fetal cardiovascular system. The authors examined the acute effects of cigarette smoking on maternal and fetal cardiovascular system in 22 healthy voluntary pregnant smoker women. All examined patients were chronic cigarette smokers who smoked more than 5 cigarettes per day before and during pregnancy. All of the pregnancies subsequently had normal outcomes. Maternal heart rate, and blood pressure, fetal heart rate, resistance indices of fetal descending aorta, those of umbilical artery, middle cerebral artery and uterine artery were measured immediately before and after cigarette smoking. It was found that smoking was associated with increase in maternal and fetal heart rate and an increase in umbilical artery resistance indices was also observed. These changes might be considered as a reaction improving fetal oxygen supply.

Key words: cigarette, smoking, fetal circulation, Doppler waves

nalis és magzati keringés akut áramlásváltozásainak tanulmányozása (4, 7, 9, 12, 13, 17). Ezen vizsgálataink hozzájárulhatnak annak megértéséhez, miként vezet az anyai dohányzás kedvezőtlen perinatalis morbiditáshoz és mortalitáshoz (3, 8, 14, 15).

Vizsgálatok és módszer

Vizsgálatunkban 22 önkéntes terhes vett részt terhességük 34–38. hetében. Valamennyien rendszeres dohányzók voltak, napi öt vagy több cigarettát szívtak terhességük előtt és a felvilágosítás ellenére terhességük alatt is. Terhességük zavartalan volt, a magzatok fizikális és ultrahangvizsgálattal becsült súlya megfelelt terhességi koruknak. A szülést követően a vizsgálati csoportban lévő újszülöttek súlya a normális értéktartományon belül volt. Ezt vizsgálatunk szempontjából fontosnak tartottuk, mivel a krónikus dohányzás miatt retardált magzatokat tanulmányunkból ki kívántuk zárni. A vizsgálatban részt vevő terhesek adatait az 1. táblázat tartalmazza. Az anyai és magzati keringési vizsgálatokat közvetlenül a cigaretta elszívása előtt végeztük el oly módon, hogy a terhes ezt megelőzően legalább egy órával nem dohányzott, ágynyugalomban volt. Ezt követően mértük az anyai pulzusszámot és vérnyomást, a magzati szívfrekvenciát, a magzati aorta, a magzati arteria cerebri media, az arteria umbilicalis és az arteria uterina rezisztenciaindexét. A méréseket Toshiba SSH 140A Color Doppler-ultrahangkészülékkel szinkódolt és pulzatis Doppler-technika alkalmazásával végeztük. Szinkódolt Doppler-képzéskészítéssel könnyebben az érkepletek azonosítása és a mélységkapu megfelelő elhelyezése. Általánosan a vizsgálatok gyorsabbak és az eredmények pontosabbak.

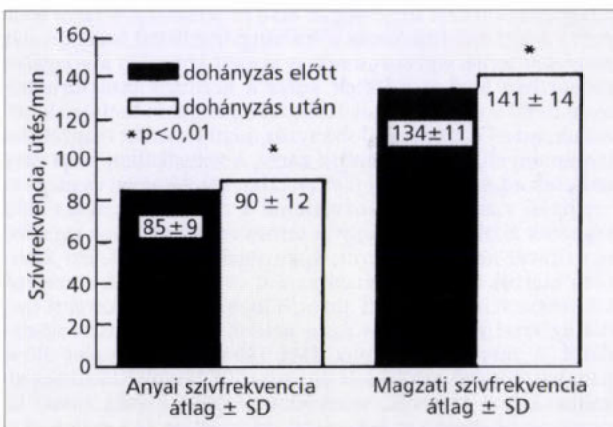
1. táblázat: A vizsgálatban részt vevő terhesek legfontosabb adatai (átlag)

Vizsgáltak száma	Anyai életkor (év)	Terhességi kor vizsgálatkor (hét) (átlag)	Terhességi kor szüléskor (hét) (átlag)	Újszülöttek súlya gramm (átlag)
22	20–34 (26,3)	34–38 (36,7)	38–41 (39,2)	2500–3750 (3150)

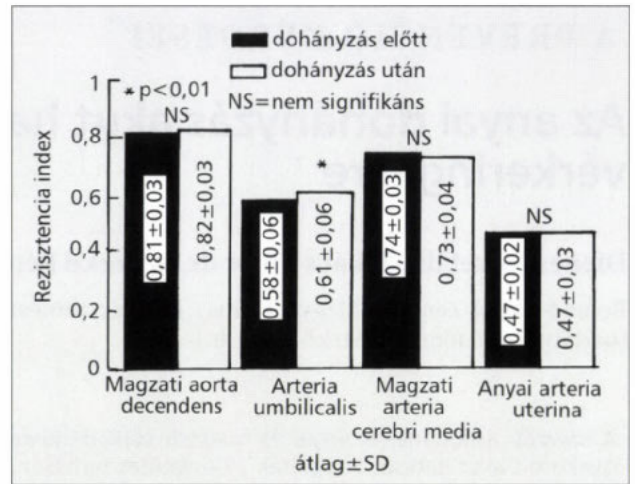
Az anyai pulzust az arteria radialison mértük, míg az anyai vérnyommérést az arteria brachialison végeztük Korotkoff-módszerrel, auszkultációval. Az aktuális magzati szívfrekvenciát ultrahangvizsgálat során állapítottuk meg a magzat nyugalmi helyzetében. Az arteria uterina áramlásvizsgálatát a lehető tapadásától távolabb lévő artérián végeztük. A magzati erek áramlásvizsgálatát a leszálló hasi aortán a diaphragmához közeli területen végeztük, míg az arteria umbilicalis esetében a magzati hasfal előtt, az arteria cerebri mediánál pedig az artéria lehető leglateralisabb területén. A méréseket egy cigaretta elszívását követően azonnal megismételtük. Az eredményeket statisztikai módszerekkel analizáltuk Student t-teszt alkalmazásával.

Eredmények

Az anyai és magzati keringési paraméterek vizsgálata során a következő megfigyeléseket tettük. Az anyai pulzusszám átlagértéke (\pm S. D.) dohányzás előtt 85 ± 9 /min volt, ez a dohányzást követően szignifikáns mértékben emelkedett (90 ± 12 /min, $p < 0,01$). A magzati szív működés kiindulási átlagértéke (\pm S. D.) 134 ± 11 /min volt, a cigaretta elszívását követően 141 ± 14 /min értékre emelkedett ($p < 0,01$) (1. ábra). Az anyai vérnyomás vizsgálata során külön értékeltük a szisztolés és diasztolés értékeket. A kiindulási szisztolés átlagérték $119,1 \pm 9,9$ Hgmm-nek bizonyult; dohányzás után $124,5 \pm 11,3$ Hgmm-re emelkedett. A diasztolés átlagérték $74,4 \pm 7,2$ Hgmm-ről $77,2 \pm 9,2$ Hgmm-re nőtt; a növekedés azonban egyik esetben sem bizonyult szignifikánsnak. Az anyai arteria uterina, illetve a magzati aorta descendens rezisztenciaindex átlagértéke dohányzás hatására lényegében nem változott (2. ábra). Ezzel szemben az arteria umbilicalis rezisztenciáértéke $0,58 \pm 0,06$ -ról $0,61 \pm 0,06$ -ra emelkedett ($p < 0,01$), míg a magzati arteria cerebri media rezisztenciaindex $0,74 \pm 0,03$ -ról $0,73 \pm 0,04$ -re nem szignifikánsan csökkent (2. ábra).



1. ábra: Anyai és magzati szívfrekvencia dohányzás előtt és után



2. ábra: A magzati aorta, arteria umbilicalis, magzati arteria cerebri media, arteria uterina rezisztenciaindexé dohányzás előtt és után

Megbeszélés

Az általános, széles körű propaganda ellenére a dohányzó nők és ezen belül a dohányzó terhesek száma növekszik (10). Hasonló jelenség figyelhető meg ellátási területeinken, Borsod-Abaúj-Zemplén megyében is (1). A krónikus dohányzás kedvezőtlen hatásai jól ismertek, azonban a lakosság körében gyakori vélemény, hogy naponta néhány darab cigaretta elszívásának nincs jelentősége. Hasonló véleménnyel terheseink körében is gyakran találkozunk. Éppen ezért tűztük ki vizsgálatunk céljává a dohányzás akut hatásainak tanulmányozását. Az általunk észlelt anyai vérkeringési paraméterek változásai hasonlóak az irodalmi adatokhoz (13, 17). Az anyai pulzusszám dohányzást követően szignifikánsan emelkedett. A szisztolés vérnyomás emelkedését is észleltük, ez azonban nem bizonyult szignifikánsnak. A magzati szívfrekvencia növekedését több szerző is leírta (12, 13, 17); egyesek ezt összefüggésbe hozzák a szérumban katekolaminszintjének dohányzás hatására bekövetkező változásával, amely a jelenséget jól magyarázza (12, 13). Az arteria uterina rezisztenciaindexének növekedését észlelték állatkísérleti vizsgálatok során nikotin hatására egyes szerzők (16), saját anyagunkban azonban mi ezt nem tapasztaltuk. Ennek oka valószínűleg az, hogy az uterinalis erek áramlásában bekövetkező kedvezőtlen változások alapját hosszabb ideig fennálló, az érrendszer károsító behatások képezik.

Ez utóbbi esetben dohányzás hatására nagy valószínűséggel az érfal struktúrája változik elsősorban, és nem akut funkcionális jellegű változás lép fel. Ennek tisztázása nagy esetszám mellett hisztológiai vizsgálatokkal lehetséges. Az arteria umbilicalis áramlási paramétereinek változása közvetlenül dohányzást követően az eddig elvégzett vizsgálatok alapján ellentmondásos (9, 17). Vizsgálataink során az arteria umbilicalis rezisztenciaindexének növekedését észleltük dohányzás után. Ez arra utal, hogy dohányzás hatására vagy a placenta vascularis rezisztenciája növekszik, vagy az arteria umbilicalis vasoconstrictiója következik be. Az áramlási változásokat közvetlenül okozhatja a cigaretta nikotin- vagy szén-

monoxid-tartalma, esetleg a dohány egyéb égésterméke is. Az elszívott cigaretta nikotintartalma egyes vizsgálatok szerint befolyásolja az akut anyai és magzati cardiovascularis változások mértékét (5, 6). Ez logikusnak tűnhet, hiszen nagyobb mennyiségű nikotin hatása kifejezettebb lehet. Az irodalmi adatok alapján azonban ez nem teljesen egyértelmű, egyes szerzők ugyanis nem észlelték az anyai és magzati reakció mértékének növekedését a nikotin mennyiségének növelésekor (9, 12, 13).

Bár az anyai vérnyomás mérésekor nem észleltünk szignifikáns változást a cigaretta elszívását követően, meg kell jegyeznünk, hogy mind a szisztolés, mind a diasztolés értékek enyhén növekedtek. Ez a megfigyelés összhangban lehet azzal, hogy krónikus dohányzók körében a hipertóniás terhesek száma szignifikánsan magasabb (10). Vizsgálataink alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le: 1. a dohányzás akut hatást gyakorol az anyai és magzati keringésre; 2. szignifikáns változás tapasztalható dohányzás után az anyai és magzati szívfrekvenciában és az arteria umbilicalis rezisztencia-indexében; 3. a dohányzás kedvezőtlen akut hatásai jó lepényi funkció mellett is kimutathatók.

Mindezek ismeretében fontos, hogy a terheseket lebeszéljük a dohányzásról, felhívjuk figyelmüket annak kedvezőtlen hatásaira.

IRODALOM: 1. Berkő P., Molnár I.: Adatok a proporcionált és a diszproporcionált retardáció kóroktanához. Népegészségügy, 1994, 76, 104. – 2. Berkő P.: A retardáció előfordulásának, okainak és következményeinek vizsgálata az UFT rendszer segítségével. Kandidátusi értekezés. Miskolc, 1992. – 3. Butler, N., R., Goldstein, H., Ross, E. M.: Cigarette smoking in pregnancy: its

influence on birth weight and perinatal mortality. B. Med. J., 1972, 2, 127–130. – 4. Dienes J., Nagy G., Gaál J.: A magzati erek áramlásvizsgálata egészséges terheseknél a 36–38. terhességi hetek között és a szülés megindulása után. Magy. Nőorv. L., 1997, 60, 377–380. – 5. Jouppila, P., Kirkinen, P., Eik-Nes, S.: Acute effects of maternal smoking on the human fetal blood flow. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1983, 90, 7. – 6. Kline, J., Stein, Z., Hutzler, M.: Cigarettes, alcohol and marijuana: varying association with birth weight. Int. J. Epidemiol., 1987, 16, 44–51. – 7. Lindblad, A., Marsal, K., Andersson, K. E.: Effect of nicotine on human fetal blood flow. Obstet. Gynecol., 1988, 72, 371–382. – 8. Meyer, M. B., Jonas, B. S., Tonascia, J. A.: Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. Am. J. Epidemiol., 1976, 103, 464–476. – 9. Morrow, R. J., Ritchie, J. W., Bull, S. B.: Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. Am. J. Obstet. Gynaecol., 1988, 159, 1069–1071. – 10. Nelson, D. E., Giovino, G. A., Shopland, D. R. és mtsai: Trends in cigarette smoking among US adolescents 1974 through 1991. Am. J. Pub. Health, 1995, 85, 34–40. – 11. Sexton, M., Hebel, J. R.: A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. JAMA, 1984, 251, 911–915. – 12. Sindberg Eriksen, P., Genser, G., Lindvall, R. és mtsai: Acute effects of maternal smoking on fetal heart beat intervals. Acta Obstet. Gynaecol. Scand., 1984, 63, 385–390. – 13. Sindberg Eriksen, P., Marsal, K.: Acute effects of maternal smoking on fetal blood flow. Acta Obstet. Gynaecol. Scand., 1984, 63, 391–397. – 14. Slotkin, T. A.: Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285, 931–945. – 15. Takács T., Gaál J.: A korai lepényleválás megyénk 3 éves anyagában. Magy. Nőorv. L., 1993, 56, 25–28. – 16. Tomasi, A. M., Lee, H., Myers, S.: The hemodynamic response of the conscious pregnant guinea pig to nicotine. Am. J. Obstet. Gynecol., 1987, 156, 1015–1018. – 17. Tulzer, G., Bsteh, M., Arzt, W. és mtsai: Akute Effekte des Cigaretten-rauchens auf fetale kardiovaskulare und uterine Doppler-parameter. Geburtsh. u. Frauenheilk., 1993, 53, 689–692.

(Dienes József dr., Miskolc, Megyei Kórház Szülészeti Osztály)

ÚJDONSÁG!

Gulácsi László (szerk.): Klinikai kiválóság. Technológiaelemzés az egészségügyben

A mintegy két évtizedes múltra visszatekintő, új tudományág legfontosabb kérdéseit és módszertanát foglalták össze a napokban napvilágot látott kötet szerzői. A technológiaelemzés olyan multidiszciplináris elemzési módszer, amely az epidemiológia, orvostudomány, közgazdaságtan, statisztika és a társadalomtudományok eszköztárát használva a már meglévő tudás szintetizálására törekszik. Kialakulásában az egészségügyi költségek nyomasztó növekedése és az a körülmény játszott fontos szerepet, hogy a költségnövekedéssel a világon sehol nem állt arányban az eredmény. Előrelépést a hatékony és gazdaságos orvosi és egészségügyi gyakorlat jelent, amelyhez biztosítani kell a szükséges információkat. Ez a felismerés indította el a technológiaelemzés gyors fejlődését a világban – és természetesen hazánkban is.

A könyvet ajánljuk minden érdeklődőnek: gyakorló orvosoknak, osztályos vagy intézményi vezetőknek, egészségpolitikai, népegészségügyi, finanszírozási, valamint a gyógyszer- és műszergyártás területén dolgozó szakembereknek, mindenkinek, aki döntéseit szeretné megalapozottabbá, biztosabbá tenni.

Terjedelem: 432 oldal

Ár: 4450,- Ft

A kötet kapható a kiadó budapesti boltjában, a Springer Böngészőben, a Múzeum utca 9. szám alatt, a Springer hálózat további árusítóhelyein (Budapesten a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhid utca 17-ben), valamint az orvosi szakkönyvesboltokban.

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,

pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.mata.vu



Springer



Miert



Monopril®

fosinopril

Mert:



Irodalom:

1 Ford NF, Fulmar IE, Nichola PS, et al. *Clin Cardiol* 1993; 16:324-330.

2 Magnani B, Magelli C, Rulli R, et al. 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1997: Abstract P138.

3 Brown EJ, Chew PH, Maclean A et al. *Am J Cardiol* 1995; 75: 596-600.

4 Magnani B, Magelli C, Andreoli L, et al. 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1997: Abstract P136.

5 Ford NF, Lasseter KC, Van Harken DR, et al. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:145-150.

6 Mancia G, Giannattasio C, Grassi G. *Am J Hypertens* 1997.

7 Monopril® Alkalmazási előírat (1898/40/98).

- ✦ Bizonyítottan 24 órás hatású vérnyomáscsökkentő¹
- ✦ Hatékonysága a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelése során is igazolódott^(2,3,4).
- ✦ A különleges ACE-gátló, amely kompenzációs exkréciós mechanizmussal rendelkezik^(5,6).
- ✦ A legegyszerűbben adagolható ACE-gátló: a kezdő (10mg) és a fenntartó dózis megegyezik mindkét indikációban, idős betegek esetében is.⁽⁷⁾
- ✦ Különösen jól alkalmazható a vesefunkció beszűkülése mellett.
 - ▀ Krónikus szívelégtelenségben
 - ▀ Diabéteszes hipertóniában
 - ▀ Idős hipertóniásoknál



Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Pharmavit Rt/Bristol-Myers Squibb Company
2112 Veresegyház, Lévai u. 5.
Tel.: 06-28-385-960



Pharmavit Rt.
A Bristol-Myers Squibb Company

Új, molekuláris genetikai módszer az öröklődő haemochromatosis differenciáldiagnosztikájában

Andrikovics Hajnalka dr.¹, Klein Izabella dr.², Kalmár Lajos¹, Bors András¹, Jermendy György dr.³, Petri Ildikó dr.⁴, Kalász László dr.⁵, Váradai András dr.² és Tordai Attila dr.¹

Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest (igazgató: Petrányi Győző dr.)¹

MTA SZBK Enzimológiai Intézet, Budapest (igazgató: Friedrich Péter dr.)²

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest, III. Belgyógyászat Osztály (főorvos: Jermendy György dr.)³

Szegedi Orvostudományi Egyetem, Vértranszfúziós Állomás (főorvos: Gál György dr.)⁴

Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest (főigazgató: Mikola István dr.)⁵

Az öröklődő haemochromatosis a vasanyagcsere autosomalis, recesszíven öröklődő betegsége. A kórkép 6-os kromoszómára lokalizált génjét (HFE) nemrég azonosították pozicionális klónozással, és egyik pontmutációját (C282Y) a klinikai tünetek alapján diagnosztizált betegek 64–100%-ában homozigóta formában találták meg. A gén egy másik gyakori pontmutációjának (H63D) kapcsolata a vasfelhalmozódás kialakulásával kérdésesebb. Bár a haemochromatosis az európai eredetű népek egyik leggyakoribb öröklődő betegsége, a specifikus tünetek késői kialakulása miatt mégis ritka a diagnózisa. A munka célja az volt, hogy a haemochromatosis gén pontmutációinak ismeretében pontosabb epidemiológiai adatokat nyerjenek Magyarország vonatkozásában. A C282Y pontmutáció allélfrekvenciáját 1271, a H63D pontmutáció allélfrekvenciáját 277 véletlenszerűen kiválasztott, egymással rokon kapcsolatban nem álló, egészséges magyar egyénnél határozták meg polimeráz láncreakciót követő restriktív enzim (Rsa I, Bcl I) analízissel. A C282Y pontmutáció vizsgálatára egy alternatív módszert is kidolgoztak, amely az amplifikáció eredményeként létrehozott Kpn I restriktív hely analízisén alapszik. A C282Y mutációanalízist 58 májcirrhosisban szenvedő betegnél, valamint haemochromatosis klinikai gyanúja miatt, illetve családvizsgálat céljából további 191 egyénnél is elvégezték. Az egészséges egyének csoportjában a C282Y allélfrekvenciája 3,8%, a H63D allélfrekvenciája 12,3% volt. A májcirrhosisban szenvedő 58 betegnél nem tudtak szignifikáns C282Y allélfrekvencia (1,7%) eltérést kimutatni ($p > 0,05$). A haemochromatosis klinikai gyanúja miatt vizsgált 191 egyén között 15 C282Y homozigóta és 25 C282Y heterozigóta egyént azonosítottak. A normál hazai populációban megfigyelt C282Y és H63D allélfrekvenciák megfelelnek a más európai országokban talált értékeknek, amely azt jelzi, hogy a haemochromatosis Magyarországon is igen gyakori, mintegy minden het századik férfi C282Y homozigóta, azaz vasfelhalmozódásra hajlamos. A mutációanalízis új, a klinikai gyakorlatba egyre inkább beépülő, nem invazív módszer az öröklődő haemochromatosis diagnosztikájában.

Kulcsszavak: haemochromatosis, populációgenetika, populációs szűrés

Molecular genetic testing as a novel approach for the differential diagnosis of hereditary hemochromatosis. Hereditary hemochromatosis is an autosomal, recessive disorder of the iron metabolism. The hemochromatosis gene (HFE) was previously located on chromosome 6 and recently identified by positional cloning. A point mutation, C282Y, was found to be present in the HFE gene in homozygous form in 64 to 100% of patients with established hemochromatosis. The relationship of a second polymorphic variant of the HFE gene, H63D to the formation of iron overload is debated. Although hemochromatosis is one of the most common inherited disorders among Caucasians, in the absence of specific signs it is rarely diagnosed. In order to obtain comparable epidemiological data for Hungary, we tested 1271 and 277 randomly selected, unrelated, healthy subjects for C282Y and H63D respectively. In addition C282Y testing was carried out in 58 patients suffering from liver cirrhosis, and in 191 individuals with suspected hemochromatosis. For C282Y and H63D mutation analyses polymerase chain reaction technique followed by Rsa I and Bcl I restriction enzyme digestion was used. We developed an alternative method for the detection of C282Y based on an amplification-generated Kpn I restriction site. The allele frequencies were 3,8% and 12,3% for C282Y and H63D respectively in the normal Hungarian population. There was no significant difference in C282Y allele frequencies between liver disease patients (1,7%) and the normal population. We identified 15 homozygous and 25 heterozygous individuals among 191 individuals with suspected hemochromatosis. The C282Y and the H63D allele frequencies in the normal Hungarian population were found to be similar to the allele frequencies observed in other European populations, indicating that there is a large number of individuals susceptible for iron overload in Hungary (1:700). Mutation analysis is a novel, non-invasive method in the diagnostics of hereditary hemochromatosis, which increasingly becomes part of the routine clinical work.

Key words: hemochromatosis, population genetics, population screening

Rövidítések: HLA = humán leukocita antigén; MHC I = I-es típusú major hisztokompatibilitási komplex; HFE = az öröklődő haemochromatosis kialakulásáért felelős gén; C282Y = HFE 282 cisztein aminosavának tirozinra történő cseréjét eredményező pontmutáció; H63D = HFE 63 hisztidin aminosavának aszparaginsavra történő cseréjét eredményező pontmutáció; AST = aszpartát transzferáz vagy SGOT = szérumszén-dioxid-aminotranszferáz; ALT = alanin transzferáz vagy SGPT = szérumszén-dioxid-aminotranszferáz; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz; EDTA = etiléndiamin-tetraacetát; PCR = polimeráz láncreakció

(polymerase chain reaction); RFLP = restriktív fragmenthosszúság polimorfizmus (restriction fragment length polymorphism); AGRS = amplifikáció során létrehozott restriktív hely (amplification generated restriction site); 95% CI = 95%-os konfidencia-intervallum; HIC = májvas-koncentráció (hepatic iron concentration); HII = májvasindex (hepatic iron index); seFe = szérumszén-dioxid-koncentráció; TS = transzferrin-szaturáció (a szérumszén-dioxid és a teljes vaskötő kapacitás hányadosa); ffi = férfi; IGT = csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance); DM = diabetes mellitus; n. k. = nem készült; poz. = pozitív

A hereditár haemochromatosis a vasanyagcsere autosomalis, recesszív módon öröklődő betegsége. A kórkép lényege az intestinalis vasfelszívódás fokozódása, amely szabályozható kiválasztó mechanizmus hiányában nagy mennyiségű vas lerakódásához és következményes szövethárosodáshoz vezet, főként a parenchymás szervekben. A leggyakoribb szervi manifesztáció a májcirrhosis, amelynek igen gyakori szövödménye a hepatocellularis carcinoma. Szintén jellemző lehet a diabetes mellitus, a cardiomyopathia, az ízületi panaszok, illetve az impotencia.

1976-ban Simon és mtsai a haemochromatosis génjét a 6. kromoszóma rövid karjára, a HLA-A antigént kódoló régió közelébe lokalizálták (26). A HLA régió alacsony rekombinációs rátája nehezítette a pozicionális klónozást, így 20 évbe telt, míg 1996-ban Feder és mtsai azonosítottak egy új gént (HFE) (14), amelynek egyik pontmutációját (a 282. cisztein aminosav tirozinra történő cseréjét, C282Y) az azóta elvégzett vizsgálatok során a haemochromatosisban szenvedő betegek 64–100%-ában homozigóta formában sikerült kimutatni. A normál európai populációkban a homozigóta-gyakoriság 0,1–0,3% (7, 9, 11, 18, 19, 21, 27). A normál populációból kiszűrt, panaszmentes C282Y homozigóta egyéneknek a vasfelhalmozódás gyakran laborvizsgálatokkal már kimutatható. A korábbi, vasparaméterek (szérumferritin-koncentráció és transferrin-szaturáció) mérésén alapuló szűrővizsgálatok a haemochromatosis előfordulási gyakoriságát, a homozigóta C282Y prevalenciához hasonlóan, szintén 0,05–0,5% közé tették (6). A gén egy másik gyakori pontmutációjának (hisztidin-aszpartát-csere a 63. aminosavban, H63D) kapcsolatát a haemochromatosis a klinikai tanulmányok nem igazolták egyértelműen. A H63D mutáció a C282Y heterozigóta haemochromatosisban szenvedő betegeknél gyakrabban fordul elő, mint a normál populációban, de a H63D pontmutációt hordozó és a C282Y/H63D kettős heterozigóta genotípusú egyének a normál populációban is gyakoriak (7, 8, 14).

A HFE gén által kódolt fehérje elsődleges szerkezete az MHC I. osztályba tartozó fehérjékkel (azaz a HLA-A, B és C-vel) mutat rokonságot. *In vitro* kísérletek igazolták, hogy a HFE-fehérje komplexet képez a vasanyagcsere egyik kulcsfontosságú elemével, a transferrinreceptorral, és csökkenti a receptor transferrinkötő képességét. A C282Y pontmutáció jelenlétében egy fontos intramolekuláris diszulfid kötés nem jöhet létre, és így a fehérje nem képes a β 2-mikroglobulinnal kapcsolódni, nem expresszálódik a sejtfelszínen, ezért természetesen a transferrinreceptorral sem kapcsolódik. A H63D mutáció nem befolyásolja a fehérje sejtfelszíni expresszióját és a transferrinreceptorhoz való kötődését, azonban a vad típusú fehérjével ellentétben, nem csökkenti a receptor ligandkötő képességét (15).

Mai ismereteink szerint az európai eredetű népeknél a haemochromatosis az egyik leggyakoribb öröklődő megbetegedés, amelyet azonban a legtöbb európai országban a becstűlt gyakoriságához képest sokkal ritkábban diagnosztizálnak, annak ellenére, hogy a korai diagnózissal a betegség kialakulása megelőzhető lenne. Munkánk célja egyszerű és rutin körülmények között alkalmazható DNS-technikák beállítása volt a HFE gén

C282Y és H63D pontmutációinak kimutatására. A módszerek segítségével adatokat kívántunk gyűjteni a C282Y és H63D mutációk hazai allélfrekvenciájára vonatkozólag a normál populációban és a májcirrhosisban szenvedő betegek körében. Ezen túlmenően a mutációanalízissel bővíteni kívántuk az öröklődő haemochromatosis differenciáldiagnosztikai lehetőségeit.

Vizsgált egyének, módszerek

Kontrollcsoport: 1271 véletlenszerűen kiválasztott, egymással rokon kapcsolatban nem álló, egészséges magyar egyén (994 véradó, [692 budapesti, 302 szegedi]) és 277, az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézetben HLA-típusozáson, illetve különböző DNS-vizsgálatokon részt vevő egészséges egyén (intézeti dolgozók, csontvelődonorok, apasági vizsgálat résztvevői az ország egész területéről). A mintakezelés anonim módon történt, a véradóknál a vizsgálatot önkéntes alapon, beleegyező nyilatkozat aláírása után végeztük el. A C282Y mutációanalízist mind az 1271, míg a H63D vizsgálatát csak a 277 fős csoportban végeztük el a normál allélfrekvenciák megállapítása céljából.

A C282Y mutáció előfordulási gyakoriságát 58 cirrhosis hepatitisben szenvedő betegnél (15 nő, 43 férfi; átlagéletkor 56 év) is megvizsgáltuk. Májenzimemelkedés (ALT, AST vagy GGT) valamennyi betegnél kimutatható volt, azonban szérumon, transferrin-szaturáció (a szérumvas és a teljes vaskötő kapacitás hányadosa), illetve szérumferritinszint-meghatározás nem történt rutinszerűen ebben a csoportban. Diabetest 8 betegnél lehetett igazolni. 45 betegnél az alkoholos eredet az anamnesztikus adatok alapján feltételezhető volt.

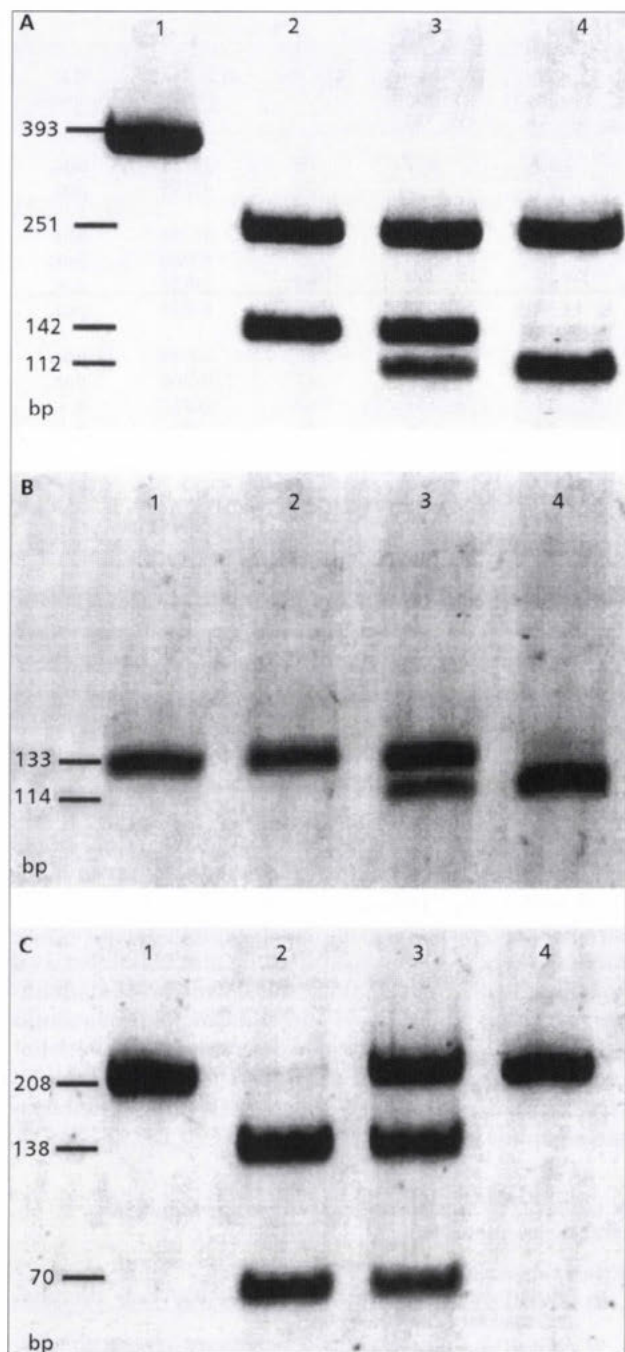
Haemochromatosis klinikai gyanúja miatt eddig 191 egyénnél (64 nő, 127 férfi, átlagéletkor 44 év) kértek mutációanalízist az ország egész területéről. A legtöbb esetben részletes klinikai adatok nem álltak rendelkezésünkre, a vizsgálat elvégzésének okaként legtöbbször az emelkedett szérumvas-, illetve ferritinszintet és csökkent teljes vaskötő kapacitást jelölték meg. Gyakran ismert, másodlagosan vaslerakódáshoz vezető faktorok mellett (alkoholfogyasztás, vírusos hepatitis, többszörös transfúziók stb.) az öröklődő haemochromatosis társulásának kizárása volt a vizsgálat célja. 12 esetben igazolt homozigóta, illetve heterozigóta családtag esetén végeztünk családsvizsgát.

A DNS-t kizsázós módszerrel vontuk ki EDTA-val alvadásátolt perifériás vénás vérből (22). A kérdéses génszakaszt polimeráz láncreakcióval (PCR) amplifikáltuk az irodalomban ismertett szintetikus oligonukleotidokkal (14). A C282Y mutációanalízis esetén a PCR terméket *Rsa* I, a H63D esetén *Bcl* I restrikciós enzimmel emésztettük (20). A keletkezett DNS-fragmentumokat agaróz gélen választottuk el és UV-fény alatt etidiumbromid festéssel tettük láthatóvá. A C282Y mutáció kimutatására egy alternatív módszert is kidolgoztunk, amelynek elve az amplifikáció generálta restrikciós hely keletkezésén alapul (AGRS-amplification generated restriction site). Ennél a módszernél az egyik primer egy bázispárnyi eltérése a mutáns allél jelenléte esetén egy új *Kpn* I hasítási helyet hoz létre a keletkezett PCR-termékben. E PCR-reakció körülményei: 20 μ l végtérfogatban 10 mM Tris-HCl (pH 8,3), 1,5 mM MgCl₂, 50 mM KCl, 0,25 mM dNTP, 0,5 mM mindkét primerből (HHCKpn: 5'-GGGAAGAGCAGAGATATAGGT, HH63D: 5'-CTCAGGCACTCCTCTCAACC), 10–100 ng DNS és 1 egység Taq polimeráz. A PCR 35 ciklusból áll (94 °C 1 perc, 55 °C 1 perc, 72 °C 1 perc).

Az egyes csoportokban kapott allélfrekvenciákat, illetve 95%-os konfidencia-intervallumokat (95% CI) χ^2 -próbbával hasonlítottuk össze.

Eredmények

A restrikciós fragment hosszúság polimorfizmus (RFLP) elemzése során keletkezett DNS-szakaszok képét az 1. ábra szemlélteti. A C282Y-*Rsa* I RFLP esetén (1/A ábra)



1. ábra: A HFE gén C282Y és H63D pontmutációinak vizsgálata PCR-RFLP módszerekkel
(1. hasítatlan PCR termék, 2. normál genotípus, 3. heterozigóta genotípus, 4. homozigóta genotípus)

1/A: A C282Y analízise PCR-*Rsa* I RFLP alapján
1/B: A C282Y analízise PCR-AGRS *Kpn* I RFLP alapján
1/C: A H63D pontmutáció analízise PCR-*Bcl* I RFLP alapján

az emésztetlen PCR-termék 393 bázispár (bp) hosszúságú, amelyet az *Rsa* I restriktív enzim normál nukleotid szekvencia esetén két szakaszra hasít (251 és 142 bp). Mutáns allél esetén egy további *Rsa* I restriktív hely jön létre, ilyenkor három szakaszt kapunk (251, 112 és 30 bp), e három fragmentum figyelhető meg homozigóta esetben. Heterozigóta esetben mind a négyféle szakasz megtalálható. (A 30 bp hosszúságú fragmentum az

agaróz gélen általában nem látszik, de a diagnózis a 142 és a 112 bp hosszúságú fragmentumok jelenlétével felállítható.) A C282Y-AGRS-*Kpn* I RFLP esetén (1/B ábra) a normál allél nem emésztődik (133 bp), a mutáns allél igen (114 bp és 19 bp), az a agaróz gélen homozigóta mutáns esetben csak a 114 bp-os DNS-szakaszt, míg heterozigóta esetben mindkét csíkot (133+114 bp) láthatjuk. A C282Y pontmutáció kimutatására szolgáló két módszer közül *Rsa* I-RFLP előnye, hogy az amplifikált szakaszon egy konstans *Rsa* I hasítási hely van, így a teljes emésztés létrejötte ellenőrizhető. Eseteinkben az *Rsa* I-RFLP eredménye az elvégzett *Kpn* I-RFLP eredményét minden esetben megerősítette. Heterozigóta, illetve homozigóta eredmény esetén minden esetben, a normál genotípusú egyéneknél random módon az esetek 6%-ában megismételtük a vizsgálatot. A kontrollként szolgáló ismétlések minden esetben megegyeztek az első analízis eredményével.

A H63D kimutatására szolgáló *Bcl* I-RFLP esetén (1/C ábra) az amplifikálódott DNS-szakasz 208 bp hosszúságú, amely a vad típus esetében két fragmentumra (138 és 70 bp) hasítódik, mutáció esetén a hasítási hely megszűnik. Homozigóta mutáns esetben csak a hasítatlan 208 bp DNS-szakaszt látjuk, heterozigóta esetben a hasítatlan és a két hasított DNS-szakaszt egyaránt megfigyelhetjük. Mivel itt az emésztettség részlegessége, illetve elmaradása tévesen a mutáció jelenlétének diagnosztikához vezetne, a pozitív eseteket itt is ismételt vizsgálatnak vetettük alá.

A C282Y mutációra nézve a kontrollcsoportban ($n = 1271$) 95 heterozigóta (7,5%) és 1 homozigóta egyént (0,1%) találtunk (1. táblázat). A C282Y pontmutáció allélfrekvenciája $3,8\% \pm 0,8$ 95% CI, amely a közép-európai értéknek megfelelő és beleillik a C282Y allélgyakoriság nyugatról kelet felé csökkenő tendenciájába. A H63D pontmutációra nézve a kontrollcsoportban ($n = 277$) 58 heterozigóta (21%) és 5 homozigóta egyént (1,8%) azonosítottunk. A H63D allélfrekvenciája $12,3\% \pm 2,8$ 95% CI, amely az európai átlagnak szintén megfelel. 277 egészséges egyén között 5 kettős (compound) heterozigóta genotípusú egyént találtunk, a C282Y heterozigóta egészséges egyének 16,6%-a (5/30) volt egyben H63D hordozó is.

1. táblázat: A C282Y pontmutáció előfordulási gyakorisága a kontrollcsoportban és cirrhosis hepatitisben szenvedő betegeknél

Populáció	Eset-szám	Normál (%)	Heterozigóta (%)	Homozigóta (%)	Allélfrekvencia \pm 95% CI
Kontrollcsoport	1271	1175 (92,4)	95 (7,5)	1 (0,1)	$3,8 \pm 0,8\%$
Májbetegségben szenvedő betegek	58	56 (96,5)	2 (3,5)	0 (0)	$1,7 \pm 2,4\%$

A cirrhosis hepatitisben szenvedő betegek között ($n = 58$) 2 C282Y heterozigóta (3,5%) egyént találtunk. A C282Y mutáció allélfrekvenciája $1,7 \pm 2,4$ 95% CI

2. táblázat: C282Y mutációra nézve homozigóta egyének klinikai adatai

Sor-szám	Nem	Életkor a diagnóziskor (év)	Diagnóziskor fennálló tünetek	seFe (μmol/l)	Ferritin (ng/ml)	TS %	AST/ALT (U/l)	Máj-biopszia
1.	ffi	24	fáradékonyág	30	617	78	23/29	poz.
2.	ffi	34	fáradékonyág, hepatomegalia, arthropathia	43	-	70	47/95	poz.
3.	ffi	37	hepatomegalia	43	-	77	31/35	poz.
4.	ffi	54	cirrhosis, IGT	49	8000	115	65/86	poz.
5.	ffi	55	májenzimeltérések	41	312	98	29/55	n. k.
6.	ffi	58	cirrhosis, arthropathia, IGT, bőrpigmentáció	34	-	74	68/59	poz.
7.	ffi	61	cirrhosis	26	3000	97	43/41	poz.
8.	ffi	66	cirrhosis, DM	23	4330	47	170/200	poz.
9.	nő	25	panaszmentes	35	164	47	20/17	n. k.
10.	nő	27	panaszmentes	32	20	46	28/-	n. k.
11.	nő	43	panaszmentes	-	370	68	-	poz.
12.	nő	47	májenzimeltérések, hepatomegalia	-	840	74	-	poz.
13.	nő	61	májenzimeltérések, hepatomegalia, arthropathia	35	808	74	68/85	n. k.

Rövidítések: ffi = férfi; seFe = szérumvas; TS = transferrin-szaturáció; IGT = impaired glucose tolerance (csökkent glükóztolerancia); DM = diabetes mellitus, n. k. = nem készült; poz.: pozitív

Referenciatartományok: seFe: 14–27 μmol/l; szérumferritin: 20–200 ng/ml; Ts: 20–55%; AST: 5–35 U/l; ALT: 5–40 U/l. (A dőlten szedett számok kóros értékeket jeleznek.)

(1. táblázat), ezen belül az alkoholos eredetű májkárosodásban szenvedőknél $2,2\% \pm 3,1$ 95% CI (n = 45) volt. A cirrhosis hepatitisben szenvedő betegek csoportjában talált C282Y allélfrekvencia alacsonyabb a kontrollcsoport allélfrekvenciájánál, de ez a különbség nem szignifikáns (p > 0,05).

A 191 haemochromatosis-gyanú, illetve családszűrés miatt vizsgált egyén csoportjában 15 esetben találtunk C282Y homozigóta, 25 esetben heterozigóta genotípust. A 25 heterozigóta egyén közül 5 (20%) hordozta a H63D mutációt is, azaz kettős heterozigóta volt. A 15 azonosított homozigóta genotípusú egyén közül 13 esetben álltak rendelkezésünkre klinikai adatok (2. táblázat). Ebben a csoportban 9 esetben készült májbiopszia, a hisztológiai kép minden esetben haemochromatosiszt igazolt. A szérumvaszint a betegek 82%-ban (9/11), a szérumferritinszint 80%-ban (8/10), a transferrin-szaturáció 77%-ban (10/13) volt emelkedett. Érdekes annak a két fiatal, panaszmentes homozigóta nőnek az esete, akiket rutin szűrővizsgálaton észlelt szérumvaszint-emelkedés miatt vizsgáltak, de sem a szérumferritinszintjük, sem a transferrin-szaturációjuk nem volt a kóros tartományban, májérintettségre sem utalt klinikai jel. A többi esetben is jól megfigyelhető a nők körében az enyhébb fokú szervi érintettség a hasonló korú férfiakkhoz képest. A C282Y homozigóta, illetve heterozigóta egyének családtagjainak vizsgálata során 1 homozigóta és 8 heterozigóta egyént azonosítottunk.

Megbeszélés

A vasparaméterek (szérumferritin, illetve transferrin-szaturáció) mérésén alapuló laborvizsgálatok elterjedéség a haemochromatosis diagnózisát főleg a *Trousseau* által még a múlt században leírt klasszikus klinikai kép, a májcirrhosisal járó bronzdiabetes megjelenése alapján állapították meg. E tünetek kialakulása már a haemo-

chromatosis késői, irreverzibilis stádiumára jellemzőek. A vasparaméterek laboratóriumi vizsgálatának széles körű elterjedésével egyre több „latens” haemochromatosisban szenvedő egyént sikerült diagnosztizálni, akiknél a klasszikus tünetek még nem jelentkeztek, panaszmentesek voltak, vagy kevésbé specifikus tünetekről (például fáradtságról, gyengeségről, ízületi fájdalmakról vagy libidócsökkenésről) panaszkodtak, de már májbiopsziával igazolható volt a vasfelhalmozódás. Ilyen korai stádiumban az irreverzibilis szervi károsodások a kóros vasraktárak kiürítésére irányuló rendszeres terápiás vérlebo-csájtással megelőzhetőek (23), és megfelelő kezelés esetén (3. táblázat) a homozigóta egyének várható élettartama normális lesz.

3. táblázat: Az öröklődő haemochromatosisos betegek terápiája és gondozása

1. Terápiás vérlebo-csájtás
 - a) Kezdeti: 400 ml/hét amíg Hb < 105–110 g/l vagy a szérumferritinszint < 50–100 ng/ml
 - b) Fenntartó: élethosszig tartó, rendszeres venesection egyéneknél változó időszakonként (általában három havonként). Célja: a szérumferritinszint az alsó normál tartományban maradjon
2. Vaskelátor-kezelés (desferoxamin): súlyos, pl. cardialisan dekompenzált esetekben a vérlebo-csájtás alternatív, illetve kiegészítő módszere
3. Diétás tanácsadás: vastartalmú vitamin-, illetve nyomelem-készítmények kerülése. Alkohol és vörös húskételek mérsékelte fogyasztása
4. Családszűrés: elsőfokú rokonok C282Y mutációanalízise.
5. Tüneti kezelés májelégtelenség, diabetes, illetve cardiomyopathia esetén
6. Rendszeres hasi ultrahang és szérum α-foetoprotein-szűrés a cirrhoticus stádiumban felismert betegeknél

Az öröklődő haemochromatosis mellett számos hepatológiai (főként az alkoholos vagy vírusos hepatitisz eredetű cirrhosisok) és hematológiai betegség (örökletes

vagy szerzett dyserythropoieticus, ill. hemolitikus anémiák), valamint a többszörös vértranszfúziók is okozhatják a transferrin-szaturáció, a szérumszérumszint emelkedését és a hepaticus vaslerakódást. Az öröklődő haemochromatosis által okozott, illetve a szerzett (főként alkoholos eredetű) májcirrhosisokban észlelt vaslerakódás elkülönítésére javasolta Basset 1986-ban a májvasindex (HII = hepatic iron index) használatát, amely a májvas koncentráció (HIC = hepatic iron concentration, $\mu\text{mol/g}$ száraztömeg) és az életkor hányadosa (5). (Hazánkban a HIC mérése jelenleg nem megoldott.) A 2-nél magasabb HII igen specifikus az öröklődő haemochromatosisra, de már e mutató esetében is leírtak átfedéseket más kórképekkel (2). A jelenlegi irodalom (2, 4, 12, 14) alapján állítottuk össze az öröklődő haemochromatosis diagnosztikus elemeit (4. táblázat). A vasparaméterek megadott értékei csak irányvonalat adhatnak a diagnózishoz, hiszen a fiatal C282Y homozigóta, a heterozigóta és a normál egyének, valamint a C282Y homozigóta betegek és a szekunder haemochromatosisban szenvedő betegek között fenotípusos átfedések lehetnek.

4. táblázat: Az öröklődő haemochromatosis „diagnosztikus elemei”

1. Emelkedett transferrin-szaturáció (ffi > 60%, nő > 50%)
2. Emelkedett szérumszérumszint (ffi > 400 ng/ml; nő > 200 ng/ml)
3. Májbiopszia
 - a) szövettani képen 3+, 4+ parenchymalis Berlini-kék reakció
 - b) májvas koncentráció (HIC) > 4500 $\mu\text{g/g}$ száraztömeg
 - c) májvasindex (HII) > 2,0
4. Emelkedett mobilizálható vasraktárak: kvantitatív vérlebcsatással > 4 g vas (= 16 U vér) eltávolítható anémia kialakulása nélkül
5. Vaslerakódáshoz vezető szekunder okok kizárása
6. C282Y homozigóta, (esetleg C282Y/H63D) genotípus

A fentiek jól szemléltetik, hogy az öröklődő haemochromatosis korai felismerése, illetve differenciáldiagnosztikája a fenotípuson alapuló módszerekkel nem megfelelő biztonságú, valamint hogy a molekuláris genetikai vizsgálat előrelépést jelenthet e területen.

A C282Y mutációanalízis elterjedésével valószínűleg egyre több olyan egyén kerül kiszűrésre, akinél nem észlelhetők a vasterhelés laboratóriumi jelei (1, 12, 24), és így nem igényel kezelést, csak rendszeres, néhány évenként történő megfigyelést. Ismert, hogy a vasfelhalmozódás széles egyéni különbségeket mutat, és hogy a homozigóta genotípus penetranciája másodlagos környezeti, esetleg genetikai tényezők miatt nem mindig teljes. Nőknél a haemochromatosis a menstruációs és szüléskorban történő vérvesztés miatt a férfiakhoz képest 5–10-szer ritkábban manifesztálódik. Jelenleg nincs adatunk arra vonatkozólag, hogy a C282Y homozigóta férfiak, illetve nők hány százalékában alakul ki életük folyamán vaslerakódás olyan mértékben, hogy az laborvizsgálatokkal kimutatható vasterhelést, majd tüneteket okozzon. Amennyiben a C282Y homozigóta genotípus penetranciája megközelíti férfiaknál a 100%-ot, a mutációanalízist minden felnőttél korai szűrővizsgálatként érdemes elvégezni.

Népcsoporttól, illetve a diagnosztikus kritériumoktól függően a haemochromatosisos betegek 0–36%-a negatív a C282Y mutáció szempontjából (7, 9, 11, 18, 19, 27). Felmerül, hogy ezek a betegek egyéb genetikai vagy fel nem ismert szekunder okok miatt szenvednek haemochromatosisban. E betegek tanulmányozása további vizsgálatokat tesz szükségessé. Ha az öröklődő haemochromatosisos betegek közel 100%-a C282Y homozigótának bizonyulna, akkor a kezelőorvos egy kockázatmentes, nem invazív, molekuláris genetikai vizsgálat alapján igazolható vagy zárható ki az öröklődő haemochromatosis diagnózisát. Ha viszont a betegek kb. egyötöde negatív a mutációra nézve, akkor klinikai gyanú esetén, negatív mutációanalízis eredménye után is indokolt a májbiopszia a diagnózis megerősítésére. Egy tanulmányban (25) újvizsgálták a C282Y negatív haemochromatosisos betegek (az összes vizsgált beteg 20%-a) anamnézisének, akik a klinikai kép alapján nem voltak elkülöníthetők a C282Y pozitív betegektől. A mutáció-negatív betegek kb. felénél sikerült korábban fel nem ismert szekunder okokat feltárni, és egyik C282Y negatív betegnek sem szerepelt a családi anamnézisében haemochromatosis vagy májbetegség.

Magyarországon az öröklődő haemochromatosis epidemiológiájával korábban csak szórványos esetismertetések és egy rizikócsoportokban történő, biokémiai és szövettani módszereket alkalmazó szűrővizsgálat foglalkozott (13). A kontrollcsoportunkban talált C282Y allélfrekvencia alapján Magyarországon körülbelül minden hétszázadik (450–1050.) egyén homozigóta a C282Y mutációra nézve, azaz hajlamos a vasfelhalmozásra. Mind Magyarországon, mind a nyugat-európai országokban sokkal kevesebb a diagnosztizált öröklődő haemochromatosisban szenvedő beteg, mint azt a genetikai analízist, illetve vasparaméterek mérését alkalmazó szűrővizsgálatok eredménye alapján váránk. Ennek egyik oka az öröklődő haemochromatosis tüneteinek lappangó, évtizedekre elhúzódó kialakulása és a specifikus tünetek hiánya miatt elmaradó pontos diagnózis, vagy másik oka a C282Y homozigóta egyéneknél a betegség részleges penetranciája lehet.

A klinikailag cirrhosis hepatitisben szenvedő betegcsoportban végzett vizsgálataink eredménye a kontrollcsoportban észlelt C282Y allélfrekvenciától nem tér el szignifikáns mértékben. Eredményeinkből az a következtetés vonható le, hogy a májkárosodáshoz vezető okok között az öröklődő haemochromatosis nem áll kiemelt helyen. A kapott értékeket azonban módosíthatja a vizsgálatba bevont betegek számának növelése és/vagy a vizsgálati csoport pontosabb kritériumok szerinti megválasztása. Más tanulmányok is foglalkoztak már ezzel a kérdéssel, mert felmerült, hogy esetleg a heterozigóta genotípus egyéb külső tényezőkkel történő társulása is hajlamosíthat májcirrhosis vagy diabetes kialakulására. Sem az alkohol-toxikus (3), sem a hepatitis C eredetű májcirrhosisos betegek között (17) nem találtak szignifikáns C282Y allélfrekvencia-növekedést, annak ellenére, hogy e betegeknek gyakran emelkedett a ferritinkoncentráció és a transferrin-szaturáció. Hasonló eredményt mutattak a 2. típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében elvégzett vizsgálatok is (10, 16). Mindezek alapján azt mondhatjuk, hogy a rizikócsoportokban történő

szűrővizsgálatnak jó előszűrő módszere marad a transzferrin-szaturáció és a szérumferritinszint mérése, és ezen értékeknek a haemochromatosisra jellemző eltérése alapján indikált a molekuláris genetikai vizsgálat.

Összefoglalásul megállapítható, hogy a HFE gén C282Y pontmutációjának analízise rutin laboratóriumban kivitelezhető, nem invazív módszer, amely nagymértékben segíti az öröklődő haemochromatosis diagnosztikáját, illetve differenciáldiagnosztikáját. Alkalmazása feltétlenül javasolt minden ismert, haemochromatosisban szenvedő, C282Y homozigóta beteg családtagjainak szűrőjellegű vizsgálatánál. A molekuláris genetikai meghatározás elvégzése a haemochromatosis lappangó kezdete és specifikus tüneteinek hiánya miatt szintén javasolt minden olyan májbetegnél (cirrhosis vagy ismeretlen eredetű májenzimemelkedés), diabetes mellitusban, cardiomyopathiában, illetve arthropathiában szenvedő betegnél, akinél a transzferrin-szaturáció vagy a ferritinszint emelkedett. Ismert vasterheléssel járó betegségek, illetve állapotok esetén (ineffektív erythropoesissal járó hematológiai betegségek, jelentős transfúziós igény, porphyria cutanea tarda) az öröklődő haemochromatosis esetleges társulása szintén kizárható a mutációanalízissel. Pozitív genetikai lelet esetén a kórisme nem kétséges, és az invazív májbiopszia is elkerülhető.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak Rajczy Katalin dr.-nak a random DNS panel rendelkezésünkre bocsátásáért, Horváth Csongornénak a mutációanalízisekben nyújtott segítségért, Sarkadi Balázs dr.-nak, prof. Hollán Zsuzsa dr.-nak és Somogyi Anikó dr.-nak szakmai tanácsaiért. A munka részben a Népjóléti Minisztérium (ETT 098/T-07 sz.) és az OMFB (5958. sz.) pályázati támogatásával készült. Tordai Attila dr. Magyar Zoltán posztdoktori ösztöndíjban részesült.

IRODALOM: Adams, P. C., Chakrabarti, S.: Genotypic/phenotypic correlations in genetic hemochromatosis: evolution of diagnostic criteria. *Gastroenterology*, 1998, 114, 319–323. – 2. Adams, P. C., Bradley, C., Henderson, A. R.: Evaluation of the hepatic iron index as a diagnostic criterion for genetic hemochromatosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1997, 130, 509–514. – 3. Aldersley, M. A., Howdle, P. D., Wyatt, J. I. és mtsai: Haemochromatosis gene mutation in liver disease patients. *Lancet*, 1997, 349, 1026–1027. – 4. Barton, J. C., Barton, N. H., Alford, T. J.: Diagnosis of hemochromatosis probands in a community hospital. *Am. J. Med.*, 1997, 103, 498–503. – 5. Bassett, M. L., Halliday, J. W., Powell, L. W.: Value of hepatic iron measurements in early haemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology*, 1986, 6, 24–29. – 6. Bell, H., Thordal, C., Raknerud, N. és mtsai: Prevalence of haemochromatosis among first-time and repeat blood donors in Norway. *J. Hepatol.*, 1997, 26, 272–279. – 7. Beutler, E., Gelbart, T., West, C. és mtsai: Muta-

tional analysis in hereditary haemochromatosis. *Blood Cell. Mol. Dis.*, 1996, 22, 187–194. – 8. Beutler, E.: The significance of the 187G (H63D) mutation in hemochromatosis. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 762–764. – 9. Borot, N., Roth, M.-P., Malfroy, L. és mtsai: Mutations in the MHC class I-like candidate gene for haemochromatosis in French patients. *Immunogenetics*, 1997, 45, 320–324. – 10. Braun, J., Donner, H., Plock, K. és mtsai: Hereditary haemochromatosis mutations (HFE) in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1998, 41, 983–984. – 11. Carella, M., D'Ambrosio, L., Totaro, A. és mtsai: Mutational analysis of the HLA-H gene in Italian haemochromatosis patients. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, 828–832. – 12. Crawford, D. H. G., Jazwinska, E. C., Cullen, L. M. és mtsai: Expression of HLA-linked hemochromatosis in subjects homozygous and heterozygous for the C282Y mutation. *Gastroenterology*, 1998, 114, 1003–1008. – 13. Czink E.: Idiopathias haemochromatosis. Kandidátusi értekezés, 1991. – 14. Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W. és mtsai: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet.*, 1996, 13, 399–408. – 15. Feder, J. N., Penny, D. M., Irrinki, A. és mtsai: The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, 95, 1472–1477. – 16. Frayling, T., Ellard, S., Grove, J. és mtsai: C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 351, 1933–1934. – 17. Hezode, C., Cazeneuve, C., Coué, O. és mtsai: Hemochromatosis Cys282Tyr mutation and liver iron overload in patients with chronic active hepatitis C. *Hepatology*, 1998, 27, 306. – 18. Jazwinska, E. C., Cullen, L. M., Busfield, F. és mtsai: Haemochromatosis and HLA-H. *Nat. Genet.*, 1996, 14, 249–251. – 19. Jouanolle, A. M., Gandon, G., Jézéquel, P. és mtsai: Haemochromatosis and HLA-H. *Nat. Genet.*, 1996, 14, 251–252. – 20. Martinez, P. A., Jeanjean, Ph., Masmejean, C. és mtsai: Simple and rapid detection of the newly described mutations in the HLA-H gene. *Blood*, 1997, 89, 1835–1836. – 21. Merryweather-Clarke, A. T., Pointon, J. J., Shearman, J. D. és mtsai: Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J. Med. Genet.*, 1997, 34, 275–278. – 22. Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F. és mtsai: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.*, 1988, 16, 1215–1218. – 23. Niederau, C., Fischer, R., Sonnenberg, A. és mtsai: Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary haemochromatosis. *NEJM*, 1985, 313, 1256–1262. – 24. Rhodes, D. A., Raha-Chowdhury, R., Cox, T. M. és mtsai: Homozygosity for the predominant Cys282Tyr mutation and absence of disease expression in hereditary haemochromatosis. *J. Med. Genet.*, 1997, 34, 761–764. – 25. Shaheen, N. J., Bacon, B. R., Grimm, I. S.: Clinical characteristics of hereditary hemochromatosis patients who lack the C282Y mutation. *Hepatology*, 1998, 28, 526–529. – 26. Simon, M., Bourel, M., Genetet, B. és mtsai: Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut*, 1976, 17, 332–334. – 27. The UK Haemochromatosis Consortium: A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut*, 1997, 41, 841–844.

(Andrikovics Hajnalka dr., Budapest, Daróczi u. 24. 1113)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Aki mind többet tud egyre kevesebről, majd végül mindent tud a semmiről, az a specialista.”

Szerzőink figyelmébe!

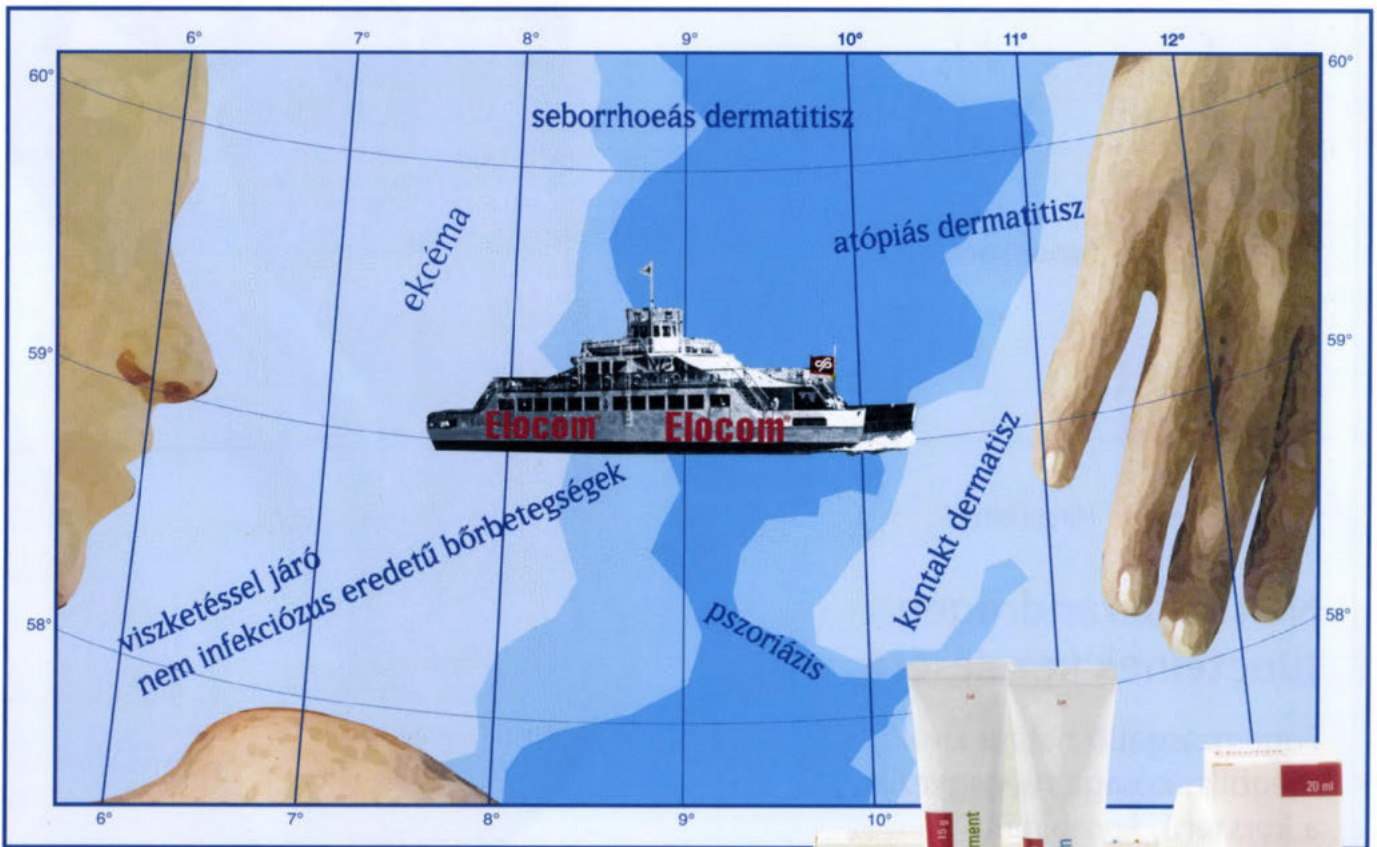
Tájékoztatjuk tisztelt Szerzőinket, hogy az Orvosi Hetilapban történő megjelentetésre szánt tanulmányaik biometriai tervezésében és az értékelés módszereire vonatkozó tanácsadásban készséggel áll rendelkezésükre szerkesztőségi munkatársunk Dinya Elek dr. (Munkahelyi telefon: 265-5532)

Elocom[®]

fluormentes szteroid

krém · kenőcs · oldat

Az Elocomp biztonságosan
átsegít a
„bőrbetegségek tengerén”



Bővebb információért kérjük olvassa el az OGYI hivatalos előírát

OGYI eng. sz.: OGYI eng. sz.: 8786/41/95



Schering-Plough Central East AG

Információs Iroda · 1134 Budapest Váci út 35. · Telefon: 236-3070



A HOSSZÚ TÁVÚ MEGOLDÁS

Diane 35

Ciproteronacetát / etinilösztadiol



Acne



Seborrhoea



Hirsutismus

Nők hyperandrogen tüneteinek kezelésére

Fogamzásgátló hatása kiváló,
megbízhatósága megegyezik
a korszerű, kombinált
hormonális anticoncipientensekével

SCHERING

További információval készséggel áll rendelkezésére a SCHERING Kft.
1122 Budapest, Maros u. 19-21. Telefon: 224-0630 Fax: 224-0640



A gyomor leiomyomájának diagnosztikai lehetőségeiről – két esetünk kapcsán

Pásztor Éva dr., Décsy Judit dr., Dévényi Katalin dr., Sikula Judit dr., Altörjay István dr.¹, Mikita János dr.¹, Palatka Károly dr.¹, Reményi Gyula dr.¹ és Péter Mózés dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Radiológiai Klinika (igazgató: Péter Mózés dr.)
II. Belklinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)¹

A szerzők az epigastrium térfoglalásának differenciáldiagnosztikájában gondot okozó, ritka, jóindulatú gyomortumorkok két esetét ismertetik. Eseteikkel arra igyekeznek rávilágítani, hogy amíg a nyálkahártya-elváltozásokat okozó gyomordaganatok diagnosztikájában az endoszkópiáé a vezető szerep, addig az elhelyezkedése miatt a mucosát épen hagyó, mélyebb rétegekből kiinduló terimék, így a leiomyomák kórismézésében inkább a radiológiai képalkotó módszerek (ultrahang, CT, gyomor kettős kontrasztos röntgenvizsgálata) a célravezetőbbek. A pontos diagnózis azért is fontos, mert a sikeres sebészi beavatkozás teljes gyógyulást eredményezhet.

Kulcsszavak: gyomor, leiomyoma, képalkotó diagnosztika

Diagnosis of gastric leiomyoma. Two cases of rare, benign gastric tumors are reported. They suggest that while in the diagnosis of tumors with a mucous membrane involvement endoscopy has doubtless a leading role, tumors not infiltrating the mucous membrane are usually better recognizable by radiological (ultrasonography, computer tomography and double contrast x-ray) methods. An appropriate diagnosis followed by surgical removal of the tumor might result in a complete healing of the patient.

Key words: gastric, leiomyoma, radiological diagnosis

A gyomortumorkok mintegy 5–10%-a jóindulatú. Szövetileg hám-, illetve nem hámeredetűeket különíthetünk el. A leiomyoma – mint az 1. táblázatból kitűnik – az utóbbi csoportba tartozik, amelynek, akár az összes jóindulatú gyomordaganatnak, leggyakoribb képviselője (10, 12), az összes gastrointestinalis tumor 0,2–1,2%-a (6). A gyomorfallal fő izomrétegekből ered, szövetileg jól differenciált simaizomszövetből és hialinizálódott kötőszövetből áll, rendszerint mucosa vagy submucosa borítja. Csak egynegyedük domborodik be a lumenbe, többségük kifelé nő. A tumort fedő nyálkahártya esetenként kifeléyesedik, s ez életveszélyes vérzést is okozhat (1,4), ritkábban cisztikusan degenerálódhat, meszesedhet (2, 5, 9). Változatos méretűek, a kis nodulustól (véletlen boncolási lelet), a nagy nekrotikus masszákig mindenféle nagyság előfordul. Jellemzője a lassú növekedés és az, hogy nőkben valamivel gyakrabban fordul elő. Többnyire tünetmentes, ha nem: émelygés, hányás, fájdalom jelentkezhet. Szövődményeként elsősorban hirtelen vérzés léphet fel, de – érdekességként – gastroduodenalis intussusceptióról is beszámoltak már (13).

1. táblázat: A nem epithelialis eredetű benignus gyomortumorkok szövettani felosztása *Horton és Morris* (8) nyomán

- leiomyoma
- neurogen tumorok: neurofibroma, schwannoma
- lipoma
- fibroma
- carcinoid tumor
- pseudolymphoma

Differenciáldiagnosztikailag elsősorban a gyomorcarcinomától (jellemzők: a malignitas jelei, ritkán nő kifelé), a lymphomától (rendszerint a gyomorfallal nagyobb részét érinti, polypoid redőkkel jár), valamint az epigastriumban előforduló egyéb elváltozásoktól, így a pancreasfark cisztikus elfajulásától (cystadenocarcinoma, szövődményes pseudocysta) és a máj bal lebenyének térfoglalásaitól kell elkülöníteni (7). A pontos diagnózist a műtét, illetve az azt követő szövettani vizsgálat biztosíthatja.

Terápiás lehetőségeink: endoszkópos beavatkozás vagy sebészi kimetszés. A submucosus tumorok akkor alkalmasak endoszkópos eltávolításra, ha nyelesek vagy ultrahanggal tisztázni lehet mélységi kiterjedésüket, s ezzel elkerülhetjük a perforáció veszélyét (2, 4, 14). A műtét indikációi a nagy méret, a nyomási tünetek, az obstrukció és a vérzés (11).

Esetismertetések

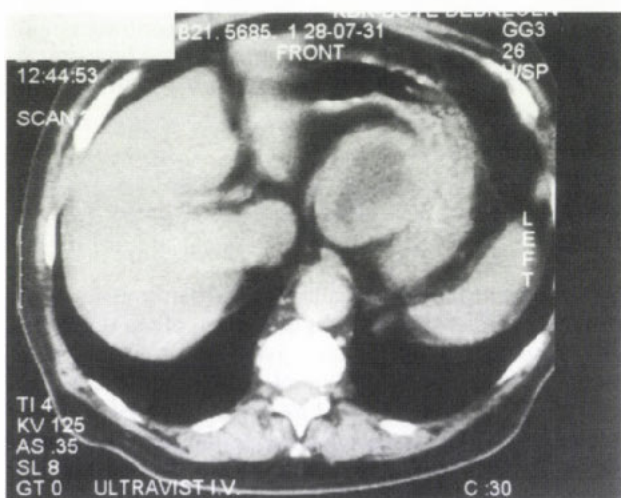
1. eset

V. I. 69 éves férfi beteg hányinger, hányás, epigastriális fájdalom, melaena gyanúja miatt nyert felvételt. Statusából kiemelendő az epigastrium kitöltött volta. Laborleletei közül benzidin-pozitivitás, mérsékelt anaemia (Hgb 103 g/l, htc: 0,31), fokozott süllyedés (We: 44 mm/h), normális májenzimek, bilirubin érdemelnek említést.

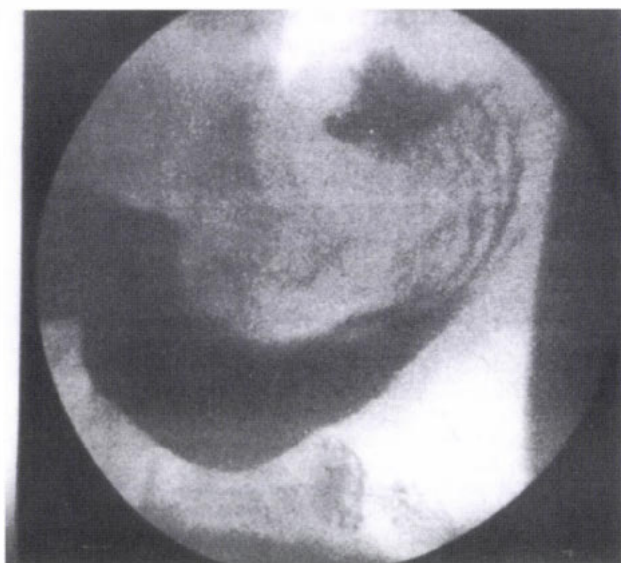
A sürgős gasztroszkópia a pylorusgyűrűben elhelyezkedő, nagy kiterjedésű, aktuálisan nem vérző fekélyfészket és a gyomor corpusának külső kompresszióra utaló deformáltságát találta. A benyomat elhelyezkedése elsősorban májeredetet (tumor?, metastasis?) vetett fel. Az ekkor elvégzett ultrahangvizsgálat során azonban az epigastriumban lévő 9,5 cm legnagyobb átmérőjű, inhomogén terime mind a máj bal lebenyétől, mind a pancreastól jól elkülöníthetőnek bizonyult, s elhelyezkedése alapján mégis a gyomorból kiindulónak tűnt. Metastasis gyanújelét nem észleltük (1. ábra).



1. ábra: Ultrahangvizsgálat során nagy, epigastriális terime látszott



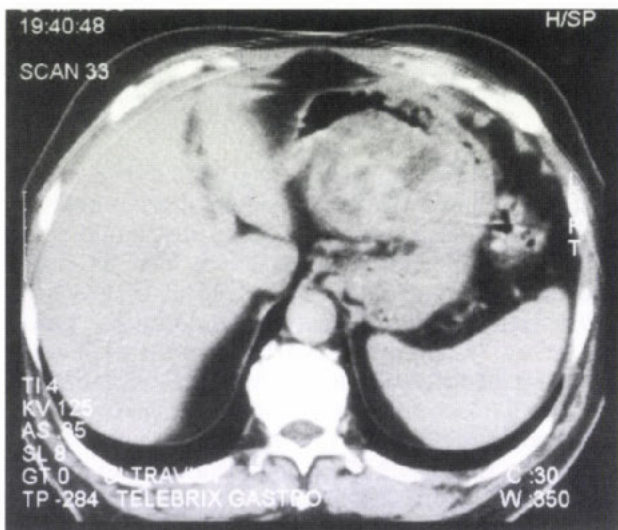
2. ábra: CT-vizsgálattal a gyomorfallal összefüggő térfoglalás a kontrasztanyagot inhomogénen halmozta



3. ábra: A gyomor kettős kontrasztos vizsgálatával a kiszögeregő nagy, íves benyomat ábrázolódott

A beteg panaszai kombinált protonpumpagátló és bevonó (Losec, illetve Venter) terápia hatására csökkentek, s a kontroll-endoszkópia a fekély jelentős gyógyulási hajlamát igazolta. A gyomor corpora azonban továbbra is összenyomottan tűnt, s ezt, valamint a határozott ultrahangleletet figyelembe véve többszörös mintavétel történt, mind a gyógyulófélben lévő ulcusból és környékéből, mind pedig a corpus benyomott területéből, bár ott a nyálkahártya makroszkóposan épnek tűnt. A szövettani vizsgálat az első esetben lobos, antrum típusú, az utóbbiban idült lobos, corpus típusú gyomornyálkahártya-részletet talált, a malignitás jelei nélkül.

Annak pontos elkülönítésére, hogy a terime a gyomortól függetlenül vagy abból kiindulóan, illetve azzal összefüggésben helyezkedik-e el, CT-vizsgálatot végeztünk. Ennek során a gyomor kiszögeregő kontúrján, azzal szélesen összefeküdve egy $10 \times 8 \times 6$ cm-es, annak falát infiltráló, centrálisan nekrotikus, a széli részeken a kontrasztanyagot jelentős fokban halmozó, közepén a kontrasztoldulás kiesését mutató térfoglalás látszott, amely a máj bal lebenyét bedomborította, de mind attól, mind a pancreastól határozottan el lehetett választani (2. ábra). Mindezek alapján gyomorból kiinduló, jóindulatú tumort véleményeztünk. Egyébütt daganatra utaló eltérés nem volt, s az időközben elvégzett tumormarker-vizsgálatok (CA 19-9, CA 125, AFP, CEA) eredménye is negatívnak bizonyult. A kivizsgálást követően került sor a műtétre, melynek során a gyomorból kiinduló daganatot távolítottak el. A szövettan leiomyomát igazolt. A beteg a műtétet követően panaszmentessé vált.



4. ábra: A posztkontrasztos CT-felvételen a gyomorfallal széles alapon összefüggő inhomogén epigastriális tumor látható

2. eset

V. M. 73 éves férfi beteg szurokszeklet, gyengeség, sápadtság, jelzett hasi érzékenység miatt került felvételre. Fizikálisan az epigastrium kitöltöttsége, nyomásérzékenysége, laboratóriumi leletei közül pedig a csökkent Hgb: 46 g/l, htc: 0,14, a normális süllyedés (We: 16 mm/h), májenzimek és bilirubin emelhető ki.

A felvételi gasztroszkópia a gyomorban jelentős mennyiségű emésztett vért talált, de az áttekinthető területeken egyértelmű vérzésforrást nem. Ezt követően ultrahangvizsgálattal az epigastrium bal oldalán egy 11 cm legnagyobb átmérőjű, inhomogén térfoglalás látszott, amely a környező szervektől jól elkülönült. Metasztázist nem találtunk. Itt a gyomorból kiinduló tumort tételeztünk fel, az ilyen irányban negatív endoszkópos lelet ellenére is. Az ultrahangos kép nagymértékben emlékeztetett az előző betegnél leírtakra. A két lelet közti ellentmondás feloldása céljából, illetve a vérzés megszűnté utáni, jobb látásviszonyok melletti kontroll végett ismételt gasztroszkópiára került sor. Ennek során a gyomor hátsó falán, az áthajlási redőben ujjbegynyi fekélyfészkek derült ki, amelyből a vizsgálat

során kismérvű vérzés indult meg. Makroszkóposan felmerült a rosszindulatú elfajulás lehetősége is, a többszörös biopszia hisztológiai feldolgoása azonban csak krónikusan lobos, antrium típusú nyálkahártyát talált. Az ultrahangvizsgálat során észlelt nagy térfoglalás és az endoszkópia által leírt, csak szerény intraluminalis elváltozás miatt célszerűnek látszott a gyomor kettős kontrasztanyagot tartalmazó röntgenvizsgálata, illetve CT-vizsgálat elvégzése. Előbbivel a kisgömbületes oldalon nagy kiterjedésű íves benyomatot észleltünk, amely a redőket komprimálta ugyan, de a kontúr megtartott volt, és a malignitás röntgenjelei is hiányoztak (3. ábra), utóbbival ugyancsak a kisgömbületesnek megfelelően, attól el nem választhatóan az ultrahang által jelzett méretű (11 cm) szövetszaporulat volt látható, amely a pancreas hátrafelé diszlokálta. Az elváltozás a kontrasztanyagot inhomogénen halmozta, benne nekrotikus területek is ábrázolódtak (4. ábra). A sebészi beavatkozás teljes egészében el tudta távolítani az előzetes radiológiai leírásoknak megfelelő helyen és méretben elhelyezkedő, a gyomor falából kifelé növekvő daganatot. A szövettani vizsgálat bidirectionalis simaizom-, illetve neurogen-differenciációt mutató leiomyomát igazolt. A beteg a műtétet követően jó általános állapotban, lényegében panaszmentesen távozott.

Megbeszélés

A jóindulatú gyomortumorok diagnosztikai lehetőségei közül az ultrahang és a komputertomográfia (CT) az epigastrialis terime kimutatására, a kiterjedés megállapítására alkalmasak. Ha a tumor túl nagy, angiográfia is szükségessé válhat az eredet tisztázására (10, 12). A gyomor kontrasztanyagot tartalmazó röntgenvizsgálata során általában éles szélű benyomatoként jelenik meg. Jellemző, hogy a nyálkahártya redőképe, bár időnként diszlokált, de megtartott. Ugyanakkor a biopsziával kiegészített endoszkópia kifelé növekvő tumoroknál gyakran semmilyen elváltozást nem talál (10, 12). Újabb lehetőségek az endoszkópos ultrahang-, illetve a mágneses rezonancia-vizsgálat (MRI), amelyek a fal egyes rétegeinek elkülönítésével a tumor pontos kiindulási helyéről is felvilágosítást adhatnak (12).

Amíg a nyálkahártya-elváltozásokat okozó gyomordaganatok diagnosztikájában az endoszkópiát a vezető szerep, addig az elhelyezkedése miatt a mucosát épen hagyó, mélyebb rétegekből kiinduló terimék, így a leiomyomák kórismézésében inkább a radiológiai képalkotó

módszerek (ultrahang, a gyomor kettős kontrasztos röntgenvizsgálata, CT) a célravezetőbbek. Ennek oka részben az is – mint két esetünkben is kitént –, hogy a leiomyomák gyakorta kifelé nyúlhatnak, s ez is nehezíti elkülönítésüket az egyéb kórfolyamatoktól. Az általunk bemutatott két eset erre mutat jó példát, illetve felhívja a figyelmet arra is, hogy az epigastrialis térfoglalások elkülönítése során érdemes a ritka, jóindulatú daganatok lehetőségét is szem előtt tartani.

IRODALOM: 1. Alberti, P., Pruneri, U., Bianchi, P. és mtsai: Unusual cause of gastric bleeding: leiomyoma. *Minerva Chir.*, 1996, 51, 779–783. – 2. Bajtai A., Rácz I., Simon L.: A gyomor és duodenum betegségei. In *Gastroenterologia*. Szerk.: Varró V. Medicina, Budapest. 1998, 84–164. old. – 3. Bjornskov, I., Bendsen, A. K.: Cystic gastric leiomyoma – a diagnostic pitfall. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1997, 60, 238–239. – 4. Falsitta, M., Bongiorno, D., Mauri, A. és mtsai: A large symptomatic gastric leiomyoma. A case report and considerations of the treatment possibilities. *Minerva Chir.*, 1997, 52, 461–464. – 5. Gupta, A. K., Berry, M., Miltra, D. K.: Ossified gastric leiomyoma in a child: a case report. *Pediatr. Radiol.*, 1995, 25, 48–49. – 6. Hitre E., Bánsághi Z., Görög D. és mtsai: Emésztőrendszeri vérzést okozó vékonybél leiomyoma. *Orv. Hetil.*, 1996, 38, 2093–2096. – 7. Holder, P. D., Field, S., Greenhalgh, A. M.: Case report: simple liver cyst masquerading as a gastric leiomyoma – a diagnostic pitfall. *Clin. Radiol.*, 1993, 48, 288–289. – 8. Horton, M. D. A., Morris, D. L.: Benign tumours (including gastric polyps). In *Gastroenterology. Clinical Science and Practice*. Szerk.: Bonchier, I. A. D., Allan, N. R., Hodgson, H. J. F., Keighley, M. R. B. W. B. Saunders Co. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, 2nd ed. 1993, 322–324. old. – 9. Kok, K., Y., Kum, C. K., Goh, P. M.: Calcified gastric leiomyoma: a rare cause of calcification in the abdomen. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1995, 21, 332–334. – 10. Megibow, A. J., Balthazar, E. J.: Computed Tomography of the Gastrointestinal Tract. 1986, 151–157. – 11. Payne, W. G., Murphy, C. G., Grossbard, L. J.: Combined laparoscopic and endoscopic approach to resection of gastric leiomyoma. *J. Laparoendosc. Surg.*, 1995, 5, 119–122. – 12. Plavsic, B. M., Robinson, A. E., Jeffrey, B. R. jr.: Gastrointestinal radiology, 1992, 243–314. – 13. White, P. G., Adams, H., Sue-Ling, H. M. és mtsai: Case report: gastroduodenal intussusception – an unusual cause of pancreatitis. *Clin. Radiol.*, 1991, 44, 357–358. – 14. Wolfsohn, D. M., Savidés, T. J., Easter, D. W. és mtsai: Laparoscopy assisted endoscopic removal of a stromal-cell tumor of the stomach. *Endoscopy*, 1997, 29, 679–682.

(Pásztor Éva dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok
**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,
 orvostudománnyal kapcsolatos
 pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemben
 térítésmentesen közöljük**
 az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemben.

Sinecod®

S I N E C O D E I N O

Butamiratum dihydrogen-citricum

TABLETTA, CSEPP, SZIRUP



Már két hónapos kortól!

→ Kízó,
éjszakai
köhögések

→ Improduktív
száraz
ingerköhögés

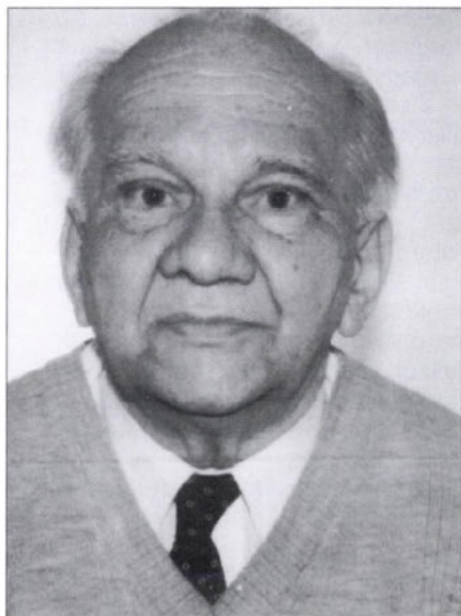
→ Bronchoszkópiánál,
pre- és
posztoperatív
köhögés
csillapítására

*Vannak pillanatok
amikor igazán hatékony
köhögéscsillapítóra van szükség.*

 NOVARTIS

Novartis Hungária Kft. • Consumer Health
1125 Budapest, Szilágyi E. fasor 22/a. • Tel: 275-2460
Bővebb információ az alkalmazási előiratban található.

Dr. Bagdy Dániel (1921–1999)



Bagdy Dániel személyében hazánk egyik legidősebb, jelentős biokémikusát, a magyar gyógyszerkutatás egy nagy öregjét, a magyar Biokémiai Társaság, ill. a Biokémiai Egyesület (fő)titkárát, Biokémia c. szaklap odaadó szerkesztőjét, s minden valószínűség szerint az utolsó Szentgyörgyi tanítványt veszítettük el.

1921-ben született Biharnagybajomban. Apja református lelkész, anyja hitoktató. 1944-ben végez a debreceni (akkor Tisza István) Orvostudományi Egyetemen. Két évig az ottani Élettani Intézetben, majd 1946 és 1950 között a Pázmány Péter Tudományegyetem Biokémiai Intézetében dolgozik. 1950-től a Gyógyszerkutató Intézet munkatársa. Származásánál és vallásos világnézeténél fogva „politikailag megbízhatatlan”, s talán ezért is volt ajánlatos

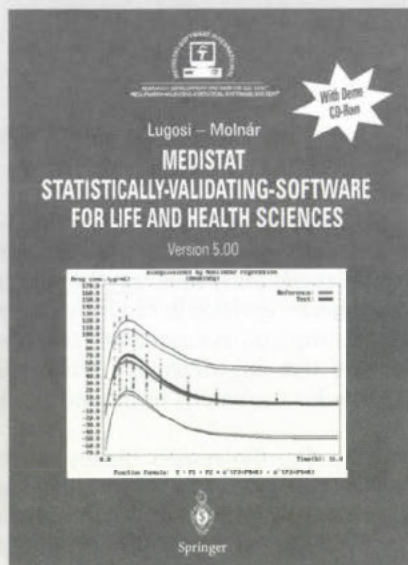
számára az egyetemet egy akadémiai/ipari kutatóintézettel felcserélnie. Igazi „hatalmi” pozícióhoz sohasem jutott. A nála jóval fiatalabb recenzens, mint egy kíméletlenül egyenes és őszinte emberre emlékszik rá vissza, aki nem ismert megalkuvást, kompromisszumot, aki szakmai és etikai kérdésekben sem tett engedményt, s szinte magányos farkas volt a klikkek és személyi összefonódások világában.

Szakmai nagyságát, alkotókészségét bizonyítja, hogy mindezek ellenére szinte az összes lehetséges hazai szakmai elismerést elnyerte. Többek között „kiváló feltaláló” (1964), „kiváló orvos” (1968), METESZ-díjas (1982), Széchenyi-díjas (1992), az orvostudomány doktora (1976), a Semmelweis Orvostudományi Egyetem címzetes egyetemi tanára (1976). Szerencsés módon olyan tanárok mellett tanult, mint Szentgyörgyi, Laki, Baló és Banga. Az utóbbiakkal együtt írta le az elasztaze hatásait a véralvadásra, s a későbbiekben a véralvadás maradt fő kutatási területe egész életében. Fiatal korában részt vett több, a mai napig forgalomban lévő hormonkészítmény ipari fejlesztésében. Fiatalkori munkásságának talán legsikeresebb eredménye egy új eljárás kidolgozása a hirudin természetes forrásból való kivonására, ami lehetővé tette a hirudin tartalmú készítmények ipari méretű gyártását. Részt vett a hirudin kémiai szerkezetének tisztázásában is, ami később elvezetett a hirudin gén izolálásához és rekombináns formában való gyártásához. Munkásságának utolsó szakaszában peptid-típusú thrombingátlókkal foglalkozott. Ennek a munkának az eredménye az „efegatran” nevű szintetikus antithrombotikus hatású tripeptid, melynek a klinikai kipróbálása folyamatban van. E kutatásért kapott Széchenyi-díjat Bajusz Sándorral megosztva. Szerzője, ill. társszerzője több mint száz, zömmel nemzetközi közleménynek és számos szabadalomnak, melyek jelentős hasznot hoznak a magyar gazdaságnak és gyógyulást sok-sok betegnek.

Székely József Iván dr.

MEDISTAT

statisztikailag validáló szoftver



A klinikai vizsgálatok harmonizálását a tudomány és technika fejlődésének megfelelően fejlesztik és koordinálják az Európai Unióban. Az orvosi gyakorlatban alkalmazott diagnosztikus, terápiás és preventív készítmények klinikai vizsgálati adatait biostatistikai módszerekkel értékelik.

A MEDISTAT statisztikai validáló szoftver, amelynek szerzői Lugosi László dr. és Molnár Imre, megbízható alapot biztosít a pontos statisztikai elemzések és értékelések elvégzéséhez. Az élet- és egészségtudomány területén segíti a szakembereket kutató és gyakorlati munkájuk megvalósításában. A szoftver a kutatási, kísérleti és/vagy rutin vizsgálati adatok értékelésével egyidejűleg ellenőrzi a statisztikai modellekre megkövetelt validitási ismérvek teljesülését.

A hűsz modulból felépített szoftver-rendszer az alábbi négy szakmai területen alkalmazható:

① az orvosbiológia, állatorvostan, gyógyszerkutatások, diagnosztikai tesztek, epidemiológiai tanulmányok és rutin orvosi vizsgálatok adatainak egzakt értékelése,

② a diagnosztikus, terápiás és preventív orvosi készítmények minőségellenőrzése a gyógyszerkönyvek, az ellenőrző és

törzskönyvező hatóságok előírásai szerint, a biológiai vizsgálatok tervezése és analízise, generikus gyógyszerkészítmények bioekvivalencia- és disszolúciós vizsgálatainak értékelése, biológiai készítmények vírus-inaktiválásának precíz analízise,

③ a különböző gyógyszerkönyvek által még nem harmonizált minőségellenőrzési módszerek közeliítése, standardizálása,

④ a klinikai vizsgálatok tervezése és pontos értékelése.

A **Springer Orvosi Kiadó** és a **MEDISTAT-Software International** által közösen, angol és magyar nyelven megjelentetett könyv és a mellékletben megtalálható CD-ROM megismerteti a szoftver hűsz moduljainak és statisztikai modelljeinek struktúrájával és funkcióival, mintapéldákkal segíti a felhasználói alkalmazást.

A könyv és CD-ROM ára: 9900 Ft

Kapható és megrendelhető a Springer Orvosi Kiadónál.



Springer Orvosi Kiadó

Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt. (nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94. Telefon: 266-0958, fax: 266-4775.

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Megrendelőlap

(OH 99/45.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a **MEDISTAT statisztikailag validáló szoftvert** bemutató könyvet és CD-ROM-ot példányban, 9900 Ft/példány áron.

A megrendelő neve: _____

Címe: _____

A számla címzettje: _____

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli. Elfogadom, hogy az Orvosi Hetilap előfizetőit megillető kedvezmény erre a kiadványra nem vonatkozik.

_____ aláírás

Genetika

Rutinvizsgálattal fel nem fedett cysticus fibrosis génvariációk aránya obstruktív azoospermias férfiakban. Mak, V. és mtsai [Division of Urology, Dept. of Surgery, 1525-600 University Ave, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario M5G 1X5, Kanada (Dr. Keith A. Jarvi)]: JAMA, 1999, 281, 2217-2223.

A cysticus fibrosis (CF) a leggyakoribb autosom recesszív állapot fehér emberekben, 1/2500 prevalenciával. Az anomáliáért felelős génnek a cysticus fibrosis transmembran conductance regulátort (CFTR) tartják. A CF klinikai megnyilvánulási formái: krónikus pulmonalis obstrukció és infekciók, exokrin pancreas-elégtelenség, meconium ileus, fokozott elektrolit-szint a verejtékben és férfi-infertilitás. Cysticus fibrosisban szenvedő férfiak 95%-a azoospermias a Wolf-csőből származó struktúrák anomáliái miatt (a mellékhere teste és farka, a vas deferens, az ondóhólyagok és ductus ejaculatorius atrophiasak lehetnek vagy hiányoznak). Az ilyen alapon létrejött obstruktív azoospermias esetén magasabb a CFTR gén mutációs aránya, mint az átlagpopulációban.

A torontói egyetem Mount Sinai Kórházának népes szerzői csapata abból a megfontolásból indult ki, hogy ez ritka a klasszikus cysticus fibrosisban és többnyire nem mutatható ki a rutinvizsgálatok során. Ezért vizsgálat tárgyává tették, hogy milyen arányban marad felfedetlen a CFTR mutáció rutinvizsgálatnál, és mennyivel hatásosabbak az extenzív, kiterjesztett vizsgálatok. A kérdés klinikai fontosságát az in vitro fertilizációs technikák jelenkori, rohamos fejlődése húzza alá: számos obstruktív azoospermiasban szenvedő férfi előtt megnyílt a biológiai atyaság lehetősége a gaméták sikeres mikromanipulációjának segítségével. Nem lényegtelen szempont tehát, hogy a páciensben rejlő genetikai defektusok (például CFTR mutációk) iatrogen úton átvihetők az utódra is.

Vizsgálataik során rutinszerű szűrővizsgálatot végeztek a leggyakoribb 31 CFTR mutáns tekintetében, amely

a fehér populációban a CF fenotípussal jár együtt, majd megvizsgálták az intron 8 (IVS8-5T) politiamidin traktusának 5-timidin variációját. A továbbiakban szűrővizsgálatszerűen nézték az összes exont multiplex heteroduplex analízissel, melyet direkt DNS-szekvenciavizsgálat követett. Vizsgálataikat 198 obstruktív és 49 nem obstruktív azoospermias betegben végezték. A rutinvizsgálatok nem identifikáltak a különböző vizsgálati csoportok 46, 50, illetve 79%-ban 24 detektábilis CFTR mutációt és IVS8-5T variációt. Érdekes megjegyezni, hogy a mutációk és a különböző variációk gyakorisága a nem obstruktív azoospermias csoportban nem különbözött számottevően az átlagpopulációban észlelt adatoktól.

Szerzők szerint közleményük az első olyan a világirodalomban, amely a CFTR gén mutációs variánsok komparatív analízisét végzi ugyanabban a populációban, és megállapítást nyert, hogy obstruktív azoospermiasban számos olyan CFTR génmutáció lehetséges, amely a szokásos rutinszerű vizsgálatokkal nem észlelhető.

Scultéty Sándor dr.

Az Apgar-score-ban megjelenő genetikai hatás. Franchi-Pinto, C., Colletto, G. M. D., Krieger, H., Beiguelman, B. (Laboratório de Epidemiologia, ICB, USP, São Paulo, Brazília): Gen. Mol. Biol., 1999, 22, 13-16.

A délkelet-brazíliai Campinas város legnagyobb szülészeti osztályán 506 azonos nemű és 192 különböző nemű, azaz összesen 698 ikerpár, valamint 1522 egyes újszülött egy- és ötperces Apgar-értékeit elemezték. Az értékelésben két csoporttal: a jó állapotot tükröző 7-10 pontos és a kedvezőtlenebb 7 pont alatti kategóriával számoltak. A várakozásnak megfelelően az ikrek Apgar-értékei alacsonyabbak voltak az egyes újszülöttekénél; az ikrek között pedig a B-magzatok szignifikánsan többször születtek 7 alatti pontszámmal, mint az A-magzatok. Az azonos nemű (tehát részben egypetéjű) ikrek Apgar-score-jai egymással jobban meg-

egyeztek, mint az eltérő nemű (biztosan kétpetéjű) ikreké. Az adatok statisztikai elemzése az egyperces Apgar-score esetében jelentős heritabilitást igazolt ($h^2 = 0,421$), ami a gestációs korra és nemre való korigálás után is kimutatható volt. Az ötperces Apgar-értékek esetén ez a hatás már nem volt szignifikáns.

[Ref.: Az eredmények arra utalnak, hogy a szülési trauma elviselését örökletes tényező is befolyásolja. Ha ez igaz, akkor ezt figyelembe lehet venni az adott szülőpár következő gyermekeinek perinatalis történéseiben. Ismerve azonban az Apgar-score meghatározásában igen gyakori szubjektív pontatlanságokat, nem hisszük, hogy a gyakorlatban az előző gyermek Apgar-pontszámából a genetikai faktorra és a következő újszülött tűrőképességére bármilyen következtetés is levonható.]

Méhes Károly dr.

Haematologia

A krónikus myeloid leukaemia biológiája. Faderl, St. és mtsai (Departments of Leukemia and Bioimmunotherapy, University, of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA): N. Engl. J. Med., 1999, 341, 164.

A krónikus myeloid leukaemia (CML) a csontvelő myeloid és lymphoid irányba differenciálódni képes pluripotens őssejtének a klonális megbetegedése a granulocyták neoplastikus túlermelésével. A jellegzetes kromoszómaeltérés, a Philadelphia-kromoszóma (Ph) 1960 óta ismert és az utóbbi években újabb molekuláris biológiai sajátságait sikerült felfedezni. A betegség incidenciája 1-2/100 000 lakos évente, és a felnőttkori leukaemiák 15%-át képezi. A betegek átlagos életkora 45-55 év. Leggyakrabban a krónikus fázisban rutinvizsgálatokkal diagnosztizálják (50%-ban), ismert klinikai és laboratóriumi tünetek alapján. A folyamat 3-5 év múlva akcelerációs és blastos fázisban folytatódik, ennek kritériumait klinikai tünetek és multivariáns analízis alapján elég pontosan meghatározták. A krónikus fázisban a Ph-kromoszóma 92-95%-ban mutatható ki. A lényegét 1973-ban tisztázták,

mely szerint a 22-es és 9-es kromoszóma között kiegyensúlyozott transzlokáció jön létre: t(9;22)(q34;q11,2), előfordul a gyermekkori és felnőttkori akut lymphoid leukaemia 5%, illetve 15–30%-ában, sőt akut myeloid leukaemiás betegek 2%-ában is. A jól ismert molekuláris átrendeződésnek az a lényege, hogy a 9-es kromoszóma q34-es régiójába lokalizálódó c-ABL onkogén a 22-es kromoszóma BCR (breakpoint cluster region) génje mellé transzlokálódik, illetve abba inszertálódik. Ennek a folyamatnak egy fúziós kimérágén a következménye, ami egy 8,5 kDa nagyságrendű mRNS képződéséért és egy 210 kDa molekulatömegű fehérje, a p210 kódolásért felelős. Ennek a fehérjének a fokozott tirozinkináz-aktivitása kulcsképés a myeloid sejtek malignus transzformációjában. A legtöbb esetben CML-ben vagy b2a2 vagy b3a2 transzkripció található, de az esetek 5%-ban mindkét fúziós termék expressziója kimutatható. A klinikai tünetek, a prognózis és a terápia eredménye mindkét esetben hasonló, jóllehet b3a2 transzkripcióban a thrombocytaszám magasabb. Felnőttek 50%-ában és gyermekek 80%-ban Ph-pozitív akut lymphoid leukaemiában és CML ritka eseteiben a 22-es kromoszóma töréspontja az M-bcr szegmens helyett m-bcr-en található, ami új c-abl fehérjetermékeknek felel meg. Az ABL és BCR különböző struktúraváltozatai megkönnyítik ennek leukaemiás transzformációját. Az ABL C-terminális részében DNA-kötő domén található, egy nukleáris jelzőrendszer, amelyhez aktin is kapcsolódik. A transzlokációs folyamatot és a BCR és ABL géntermékek funkcionális doménjeit és a különböző fúziós-fehérjetermékeket jól áttekinthető sematikus ábrán tüntetik fel. Kóros molekulák citogenetikai elváltozásokat eredményeznek. Többek között a p53-ban (17p13-kromoszómán); az RB1 (13q14); c-MYC (8q24); p16^{INK4A} (9p21); RAS; és AML-EVI-1-fúziós protein a t(3;21)(q26;q22) transzlokáció következtében. Deletio, átrendeződés és mutációk p53-ban, CML blastos fázisának 20–30%-ában fordulnak elő, kizárólag myeloid transzformációval járnak együtt, amivel szemben RB1 eltérések inkább lymphoid transzformációra jellemzőek. A p53 mutáció és CMK-progresszió a CML sejtek kóros me-

tilációjával kapcsolatos. A betegek kb. 10%-ában, akikben Ph-kromoszóma nem mutatható ki, az esetek felében BCR-ABL fúzió van. A genom polimeráz láncreakciós és citogenetikai vizsgálatával a DNS-fúziós termékek töréspontjai pontosan meghatározhatók. Reverztranszkriptáz PCR-el és Northern blot-elemzéssel, BCR-ABL-transzkripció RNA-szinten kimutatható. A p210^{BCR-ABL} fehérjét a BCR és C-terminális ABL-régióellenes antitestekkel is meg lehet határozni. Kvantitatív reverz PCR-rel őssejt-transzplantált betegek hosszú távú vizsgálatára is alkalmas, de az eredmények α -interferon-kezelés után ellentmondásosak. Fluoreszcens in situ hibridizálással a metafázisban és az interfázisban lévő, már nem oszló sejtek is elemezhetők, az eredményeket számszerűen lehet értékelni akár a vérből is.

A BCR-ABL transzlokáció nemcsak diagnosztikus teszt, hanem megítélhető vele a betegek reakciója, akár őssejt-transzplantáció, akár α -IFN-kezelés eredményességében a reziduális betegség kimutatására és kezelésére. Citogenetikai relapszus rendszerint megelőzi a haematologiait és ilyenkor hatásos lökés-, illetve korai terápia végzendő. Míg haematologiai remisszióban lévő betegek 80%-ában a BCR-ABL-transzkripció őssejt-átültetés után negatív ez szinte minden α -INF-el kezelt beteg csontveljében kimutatható, de most még nem, csak hosszú idő múlva ítéltető meg, hogy az α -INF-el kezelt betegek, akik komplett citogenetikai remisszióba jutottak, valóban BCR-ABL negatívok maradnak. Nem ismerik a PCR előrejelzését a relapszusban és az élettartamban, mivel „*alvó CML progenitor sejtek*” a PCR küszöbértékének kimutatása alatt jelen lehetnek. Egyes betegekben, akiket α -INF-el kezeltek, akik komplett remisszióban vannak és BCR-ABL PCR-rel negatívnak bizonyultak, ennek ellenére képesek BCR-ABL fúziós transzkripcióra. Mindez amellől szól, hogy mind a citogenetikai, mind a molekuláris válaszreakció reziduális betegséggel járhat együtt, de ennek nem szükségszerűen klinikai relapszus a következménye. Mindez felveti a CML „gyógyulásának” a pontos meghatározását. Perzisztáló reziduális maradványbetegség PCR-rel és egyéb molekuláris módszerekkel egyéb „gyógyult” be-

tegekben is kimutatható, mint például akut lymphoid leukaemiában, t(14;18) ahol non-Hodgkin-lymphomák expressziója észlelhető akut myeloblastos leukaemiában [inv(16), t(8;21)] és akut promyelocytás leukaemiában. Mindez nem jelenti azt, hogy a gyógyulás azonos lenne a betegségre utaló jelek hiányával.

Az immunrendszernek meghatározó szerepe van a leukaemiás sejtproliferáció szabályozásában, így például T-lymphocyták egy alcsoportja specifikusan képes a CML sejteket szupprimálni. Pozitív korreláció fedezhető fel például graft-versus-host betegség és őssejt-transzplantáció utáni csökkent relapszusrizikó között. Gyakoribb a CML relapszus-frekvencia azokban a betegekben, akik T-sejt-mentes őssejt-transzplantációban részesültek. Végül azokban a betegekben, akik allogén őssejt-transzplantáció után visszaesnek, gyakori a citogenetikai remisszió a donorlymphocyták infúziója után. Tulajdonképpen ez volna a leghatásosabb formája az azonnali és lökés-immunterápiának azokban, akikben allogén őssejt-transzplantáció után relapszus következik be. Citogenetikai és komplett hematológiai válaszreakció 60–80%-os, a hároméves túlélés pedig 38–87%-os. A graft-versus-host betegség és a donorlymphocytainfúzió közti szoros korreláció ezek szerint azt jelentené, hogy a T-lymphocytáknak jelentős szerepe van a Ph-kromoszóma pozitív klónok szuppressziójában. Az interferonokról ismert, hogy pleiotrop effektusaik vannak, többek közt antivirális, immunmoduláló, antiproliferatív és antiangiogén aktivitásuk. Pontos α -INF-mechanizmus CML-ben nem ismert. In vitro vizsgálatok szerint az α -INF lényegesen csökkentette CML-betegek sec. sejttelepeinek a növekedését, a normális sejteket viszont nem. Emellett csak azokban a betegekben volt hatásos, akikben a sejt-növekedést *in vitro* is gátolta, ellenkező esetben hatástalannak bizonyult. Viszont igaz, hogy közvetlen antiproliferatív hatása van a CML-progenitoroknak. IFN-nek indirekt effektusa is van a leukaemiás sejtek élettartamára. A kóros cytoadhaesiót rendezzi, emellett nő a természetes killersejtek citotoxicitása és parakrinek révén gátolja az egyéb citokinek hatását.

Az egykori végzetes lefolyású betegség ma már gyógyítható, ami a transzplantációs módszerek finomításának és effektív anti-CML-terápiának tudható be; persze nemcsak IFN, hanem kemoterápia is lehet effektív (cytarabin). Folyamatban van a molekuláris célterápia, immunmoduláló kezelés és csontvelőpurgálás.

Végezetül a leukaemia szabályozása és gyógyítása nem függ teljesen a Ph-kromoszóma pozitív klónok teljes elpusztításától. Inkább funkcionális, mint molekuláris gyógyulás lehet az elfogadható cél, ami perzisztens reziduális betegséggel kompatibilis.

Bán András dr.

A β -thalassaemiák. Referáló közlemény. Olivieri, N. F. (Univ. of Toronto, Hospital for Sick Children, Kanada): N. Engl. J. Med., 1999, 341, 99.

A szerző részletesen ismerteti a thalassaemiák előfordulását, molekuláris patológiáját, patofiziológiáját, a klinikai tüneteket, a betegség szövődményeit, a preventív programot és a különféle kezeléseket.

A betegséget legelőször olasz származású gyermekekben írták le 1925-ben, splenomegaliával és jellegzetes csontelváltozásokkal együtt. Egyik leírója után Cooley-anaemiának is nevezték. Azután kiderült, hogy a Mendel-szabályok szerint öröklődő súlyos lefolyású thalassaemián kívül a kórképnek enyhébb formái is vannak elsősorban a mediterrán országokban, jóllehet a Közép-Keleten, Afrikában, Indiában, Kína déli részén és Malajziában is előfordul. Egyes területeken a megállapított génfrekvencia 3–10%, nem számítva a mutációkat, amelyek alapján 20 különféle haplotípus vált ismertté. Jól ismert, hogy a trópusokon élő heterozigóták Plasmodium falciparum és egyéb fertőzésekkel szemben védettek.

A betegség lényege az alfa- vagy béta-globin-láncok szintézisének a csökkenése, aminek csökkent haemoglobin-szintézis a következménye és hypochrom microcytaer anaemia jön létre. A béta-globin-gén a 11. kromoszómán a delta- és gamma-láncokat kódoló gének szomszédságában található mintegy 60 000 nukleotid bázisból áll és a szerző sematikus ábrán demonstrálja a kromoszóma rö-

vid karján található géneket, melyek közül a G γ és A γ aktívak és γ -globin-láncokat képeznek. Az $\Psi\beta$ -gén tulajdonképpen pszeudogén és az előző aktív béta-globinszerű gén maradványa. A génhalmaz szabályozó elemeket is tartalmaz, amelyek kölcsönösen gyorsítják az erythroid-specifikus génexpressziót és vitális szerepük van a gén regulációjában, többek közt a haemoglobin (Hb) kapcsolódásában. Az alfa-globin két kódja a 16-os kromoszómán található.

A Hb-képzésben az α -globint semmi sem helyettesíti. Az $\alpha_2\delta_2$ tetramer a Hb. A-2-t adja, mely a felnőtt Hb-nak normális esetben 1–2%-a. Az $\alpha_2\delta_2$ tetramer alkotja a Hb F-et, ami felnőttekben a Hb-nak kevesebb, mint 1%-a.

A β -thalassaemiában közel 200 különféle mutáció ismert és a leggyakrabban a β -globin-lánc szintézise hiányzik vagy kismértékű (β^0 -thalassaemia és β^+ -thalassaemia). Minden egyes β -globinszerű gén három exont és két intront tartalmaz a 30–31 és 104–105 codontartományban. Összefoglalva a thalassaemiák főbb formáit a β -thalassaemiában (α -lánc-felesleg) nincs β -lánc-termelés a β^0 -ban, a β^+ thalassaemiában ez csökkent vagy csökkent az α -láncvariánsok szintézise.

α -thalassaemiában (β -lánc-felesleg van): a α^0 -ban nincs α -lánc-termelés, a α^+ -ben csökkent. A β -thalassaemiában csak az α -lánc szintézise csökkent vagy hiányzik, a $\delta\beta^0$ formában mindkét lánc termelése hiányzik: ez a $\delta\beta$ -thalassaemia. $\gamma\delta\beta$ -thalassaemiában mindhárom felnőttkori nem- α -lánc termelése hiányzik; ez a HPPH pancellularis típusa. A Hb-szintézis öröklött zavarait az enyhe tünetmentes hordozóktól a súlyosabb anaemián át az étellel összeegyeztethetetlen állapotok jellemezhetik (p. hydrops foetalis α -thalassaemia homozigótákban). A különféle okok: teljes gén vagy génrészletek deletiója, non-sense mutációk az exonban, az mRNS átírását, érését és stabilitását biztosító génszakaszokon 5' és 3' régiókban.

Súlyos, nem kezelt β -thalassaemiában a vörösvérsejtképzés a normálisnak mintegy tízszerese és 95%-ban ineffektív, ami a β -thalassaemia fémjelzése, aminek relatív α -globin-lánc-termelés a következménye. Ez a relatív túlsúly a normális vörösvérsejttel érrel interferál: az intramedullaris

vörösvérsejt-prekurzorok pusztulása a sejtciklus G₁ fázisában és fokozott intramedullaris apoptózis az érett erythroblastokban erre utalnak. Az α -globin-lánc-túlsúly és a degradációs termékek a vörösvérsejtmembránban arra utalnak, hogy eltérések észlelhetők a spektrin rációban a 3-as és a funkcionális 4.1-es sávban. Azt is tudjuk, hogy membránvas-főlölesg súlyosbítja a vörösvérsejtmembránkárosodást, ami potenciális célja lehetne a β -thalassaemia-terápiának. Egérkísérletekben a vörösvérsejtek fokozott rigiditása és csökkent stabilitása a membrán-asszociált α -globin-láncokkal volt megfigyelhető, ami enyhült, ha a membránvaskötődést sikerült csökkenteni.

A súlyos ineffektív erythropoesis klinikai következményei ismertek (növekedett plazmavolumen és fokozódó splenomegalia). Fokozott erythropoesis-szintézisnek extramedullaris erythropoetikus szövet kialakulása lesz a következménye, elsősorban a mellkasban és a paraspinalis régióban. A csontvelő-hyperplasia következménye koponya- és arcdeformáció, osteopenia és göccs csontelváltozások, mikrofraktúrákkal és osteomaláciával. A csontvelő-hyperplasiának végső soron fokozott vasszívódás és vaslerakódás az eredménye a különböző szövetekben. Igaz, hogy a foetalis Hb-szintézis születés után bizonyos fokig folytatódik, viszont elégtelen a csökkent β -globin-lánc-szintézis és a relatív α -globin-lánc-túlsúly kompenzálására. Fokozott F-Hb-koncentráció β -thalassaemiában azoknak a prekurzoroknak a szelekcióját tükrözi, amelyek relatíve több foetalis Hb-t termelnek a vörösvérsejtképzés növelésével együtt, aminek γ -globin-lánc-termelés lesz a következménye. Legalább két másik meghatározó tényezőnek van szerepe a foetalis Hb-szintézisben: az egyik a 6-os, a másik az X-kromoszómában található.

A β -thalassaemiák a tünetek alapján négy osztályba sorolhatók: kettő ezek közül tünetmentes – néma carrier és β -thalassaemia jelleg (trait)-, általában csak az egyik mutáns β -globin-gént örökölték; a másik két csoport betegeit viszont kezelni kell: *thalassaemia intermedia* és *thalassaemia major*, ezek homozigóták a mutáns β -globin alléllal szemben, de heterozigóta állapot is előfordul domináns

mutációkkal. A diagnózist a β -thalassaemia jelleg felismerésével lehet a szülőknél megállapítani. Az anaemia, a vvs.-volumen és az átlagos Hb-koncentráció alig csökkent, de a Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) koncentráció mérsékelten emelkedett.

Thalassaemia major rendszerint az első életévben okoz komoly tüneteket és transzfúzióra van szükség, ahol kisebb átmeneti formáról van szó. Az enyhe formában egyelőre megfigyelés és folsavterápia elegendőnek tűnik.

Néhány genetikai faktor hatására a β -thalassaemia súlyossága csökken, többek között a β -globin-láncok szintézisét a mutációk is meghatározzák. Például α -thalassaemia együttes öröklődésével, csökken a globinlánc-stabilitás zavarának a súlyossága. Az interakció klinikai következményei például S-Hb esetében a β -thalassaemia alléltól függenek. Ha β^0 - vagy súlyos β^+ -thalassaemiával együtt öröklődik, szinte lehetetlen sárlósejtes anaemiától megkülönböztetni. A Hb-E β -thalassaemia. Világszerte a legsúlyosabb haemoglobinopathia. A mutáció, melynek E-Hb a következménye, a β -globin gén 1-exonban rejtett illesztést aktivál. Egyelőre még nem ismert teljesen, hogy az E-Hb és β -thalassaemia interakció miképpen eredményez olyan klinikai tüneteket, melyeket nem lehet thalassaemia majortól megkülönböztetni, jóllehet egy részük sokkal enyhébb és nem transzfúziófüggő. Végül szerzett vagy környezeti faktorok, mint fokozódó splenomegalia, infekciók stb. ugyancsak módosíthatják a betegség súlyosságát.

A betegség egyik legsúlyosabb szövődés a szövetek vastalétsága, ami sokszor fatális. Azokban a betegekben, akiket nem transzfundáltak évente, 2–5 g vas rakódik le a szervezetben az erythropoiesis növekedésének a mértékétől függően; ez a mennyiség transzfúziók esetében megketőződik, általában a második évtizedben okoz tüneteket. Ahogy progredial a szérumszintézis kapacitása, amihez a szérumszintézis kötődik, kimerül, és a plazmavas non-transzferrin frakciójának az emelkedése következtében növekvő mennyiségben termelődnek szabad hidroxilgyökök. Kelátterápia nélkül a lerakódott vas súlyos zavarokat okoz a szívműködésben, a májban és az endokrin mirigyekben. Például a szív esetében humán myocytákban

növekszik a non-transzferrin vas-transzport, aminek hypertrophia, dilatáció, a kötőszöveti rostok degenerációja, ritka esetekben fibrosis lesz a következménye. Azok a betegek, akikben a transzfúziókkal együtt nem végeznek kelátterápiát, 10 éven belül súlyosan megbetegszenek és élettartamukat a lerakódott vas mennyisége nagymértékben befolyásolja. Idősebbekben a haemosiderosis vírusinfekciók – C hepatitis-vírus – súlyosbítják; következménye kollagéntermelés és portális fibrosis, a későbbiek folyamán pedig cirrhosis. Az endokrin szervek működése is megváltozik. A hypophysis elülső lebenyében lerakódott vas a szexuális érzésvárat következménye fiúk és lányok felében, ezenkívül korai sec. amenorrhoea a 15 éven felüli nők nagy részében fordul elő. Diabetes mellitus pedig 5%-ban észleltek, aminek a pancreas béta-sejtjeinek a kimerülése az oka; csökkent szérumszintézis és lipáz-koncentráció előreveti az exokrin pancreas károsodását. A pajzsmirigyben, parathyroidákban és mellékvesékben lerakódott vas következménye pulmonális hypertonia, jobb szívtágulat és restriktív tüdőbetegség. Osteopenia azokban a betegekben is előfordul, akiket nem transzfundáltak.

Praenatalis diagnosztika és szervezet szűrővizsgálatok következtében a beteg gyermekek születési rátája a földközi-tengeri országokban már csökkent, de a program elterjedése a világ többi országában nincs megoldva. A praenatalis diagnosztika újabban a chorionbolyhok DNS-analízisével bővült, aminek azonban korai vetélés lehet a következménye.

A gyógyszeres terápiában elég nehéz dönteni akkor, ha a betegnek sorozatos transzfúziókra van szüksége. A cél ismert: az anaemia mérséklése, az erythropoiesis csökkentése és a vas fokozott felszívódásának a gátlása. Általában csak akkor kell a betegeket transzfundálni, ha a Hb-koncentráció 9,5 g/dl alatt van. *Deferoxamin* az egyetlen kelátor, amelyet ma alkalmaznak, de a fejlődő országokban várni kell elterjedésére. Különösen haemosiderosisban eredményes és a máj vastartalmának teljes normalizálásával jár együtt. Ezzel együtt rendeződik a szexuális érzésvárat, nem fejlődik ki diabetes mellitus, viszont a szövődéseket már nem tudja

visszafordítani. A terápiás effektust a szérumszintézis-koncentrációval lehet lemérni.

Hatásos volt a HLA-identikus donorokból végzett csontvelő-transzplantáció, amelynek sikerét azonban behatárolja a májelváltozás, portális fibrosis és hatástalan vaskelátterápia. Gyermekekben a hároméves betegségmentes túlélés meghaladja a 90%-ot, felnőttekben a 60%-ot.

Köldökzsinórvér- és in utero transzplantáció kísérleti stádiumban van. Alternatív terápiában újabb szer a *deferiprone*, melynek csak kezdeti eredményei voltak biztatóak, a hosszú távú terápia eredménytelennek bizonyult. Újabb próbálkozás deferoxaminhoz kapcsolt nagy molekula-tömegű dextrin lenne (hidroxietil-dextrin-deferoxamin). Másik fajta lehetőség a foetalis Hb-koncentráció növelése, amivel a β -thalassaemia súlyossága enyhíthető. Ilyen szer az 5-azacytidin, hidroxürea és vajsav, amelyekkel a transzfúziós igény csökkenthető. A géndefektust olyan géntranszferrel lehet rendezni, amely az őssejtekbe történik autotranszplantáció keretében; érett vörösvérsejtek és elkötelezett progenitoroknak hiányzik a proliferatív kapacitása, amely az egész vérképzést helyreállítja.

Igaz, hogy a betegség molekuláris patológiájában és patofiziológiájában a kiderítésében komoly eredményeket értek el, de ennek ellenére a világméretű probléma megoldása a következő évezred feladata lesz.

Bán András dr.

Intervenciós radiológia

Ismétlődő PTFE dialízis access graft elzáródás sebészi kezelés és pulse-spray thrombolysissal kombinált transluminális angioplasztika hatékonyságának összehasonlító elemzése. Polak, J. F., Berger, M. F., Pagan-Marín, H. és mtsai (*Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA): *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1998, 21, 314–318.

A PTFE graftok gyakrabban és korábban záródnak el és igényelnek valamilyen agresszív kezelést, mint a Brescia-Cimino-fisztulák.

Szerzők egymás után következő 18 betegben (6 férfi és 12 nő), 96 változtatás nélküli, ismételt PTFE (politetrafluoretilén) dialízis access graft elzáródás kezelésének eredményeit vizsgálták jól meghatározott statisztikai analízis segítségével. Az elsődleges nyitva maradási arányt hasonlították össze thrombolysis és transluminális angioplastica (n = 25, 19 graft) versus sebészi thrombectomy (n = 50) vagy thrombectomy graft revízió (n = 21), összesen szintén 19 graft esetében.

A thrombolysist percutan, két egymással szemben bevezetett „pulse-spray” katéterrel (Angiodynamics®) és urokináz (Abbokinase®, Abbott Laboratories®) vagy tissue-type plazminogén aktivátor (Activase®, Genentech®) alkalmazásával végezték. A vizsgálódásra főleg azért volt szükség, mert a korábbi közleményekben az elsődleges eredményeket szemlélték, és nem tisztították az adatokat a graft kora és a rajta már korábban végzett beavatkozások száma szerint, amelyek a későbbi eredményeket lényegesen befolyásolhatták.

Analitikai módszerként a „life table analysis” és a „Cox arányos kockázati modellt” alkalmazták, melyet a graft korára és a korábbi beavatkozások számára vonatkoztattak. Az utóbbival a kezelés után várható ismételt elzáródás kockázatát igyekeztek megítélni. A nyitva maradási arányt a beavatkozás és a később bekövetkezett thrombosis időpontja közt eltelt idő alapján számolták. A „life table analysis” bizonyította a thrombolysis és transluminális angioplastica után várható kedvezőbb nyitva maradási esélyeket (p = 0,02).

A graft korának és a megelőző beavatkozások számának beszámításával kapott adatok azt mutatták, hogy a reokklúzió relatív kockázata egyedül thrombectomy után [relatív risk: 3,0; 95% megbízhatósági intervallum (CI): 1,5, 6,4] lényegesen nagyobb, mint thrombolysist és transluminális angioplasticát követően (0,6; CI = 0,3, 1,3). Azonban a thrombectomy és graft revízió együttes alkalmazásának eredményei (1,0; CI = 0,5, 1,7) alig maradnak el a radiológiai módszer hatékonyságától (0,6; CI = 0,3, 1,3). Az ismétlődő thrombosisok közti időintervallum egyre rövidebb volt, de a különbség statisztikailag nem volt jellemző.

Meglehetősen részletes és mintaszerű statisztikai analízis található a közleményben, amely meggyőzően igazolja a szerzők megállapításait. A szerzők egyértelműen arra a megállapításra jutottak, hogy a thrombolysis és transluminális angioplastica hatékonysága a primer eredmények és a későbbi újraelzáródás kockázata tekintetében lényegesen jobb, mint a sebészi thrombectomyé, a thrombectomy plusz graft revízió eredményeit azonban csak kevéssé haladja túl, de azzal mindenképpen egyenértékűnek tartható. Nagy előnye mind a két módszernek az, hogy rendszerint ambuláns körülmények közt is elvégezhető.

[Ref.: 3 évvel ezelőtt egy francia kisvárosból (Tours) 800-as betegsorozat katéteres kezeléséről számoltak be a radiológusok hasonló eredménnyel. Szakmailag alig érthető a módszer hazai elterjedésének hihetetlen lassúsága!]

Horváth László dr.

Intenzív betegellátás

Intenzív betegek szállítása. Wallace, P. G. M., Ridley, S. A. (Western Infirmary, Glasgow G11 6NT, Anglia): BMJ, 1999, 319, 368–371.

A közlemény Az intenzív betegellátás ABC-je sorozatban jelent meg. Csak a kórházak közötti szállítással foglalkozik, a kórházon belülivel nem, bár az elvek azonosak.

Angliában a betegek 90%-át az átvitató kórház orvosa kíséri. Évente több mint 10 000 intenzív beteget szállítanak át másik kórházba magasabb szintű ellátás végett vagy helyhiány miatt, de egy-egy kórháznak ebben kevés a tapasztalata. A beteget rendszeren az egyik ügyeletes aneszteziológus kíséri, akinek alig van ebben gyakorlata, az ügyeletes teamből viszont hiányzik.

A szállítás veszélyei. Az intenzív betegek szállítás alatt is invazív monitorozást és szervtámogatást igényelnek. A szállítás állapotukat labilissá teszi. A szállító járművek nem alkalmasak invazív beavatkozásra. A beteg és a kísérő ki van téve közlekedési balesetnek, hőmérsékleti és nyomásváltozásnak. A betegek 15%-a hypotensív vagy hypoxiás állapotban érkezik meg. Tapasztalt kísérő,

megfelelő felszerelés és gondos előkészítés azonban elkerülhetővé teszi a beteg károsodását.

Szervezés. Minden kórháznak kell legyen olyan orvosa, aki a betegek szállításáért felelős. Megfelelő vezérfonalakat kell kidolgozzon, gondoskodnia kell a szükséges felszerelésről és személyzetről. Fontos az átadó és átvevő kórházak közötti jó információcseré és együttműködés.

A szállítás elhatározása. A szállítást a két kórház közötti részletes megbeszélésnek kell megelőznie. Bizonyos betegcsoportok, például koponyasérültek áthelyezésének időzítésére megfelelő vezérfonalak léteznek. MOF-os betegek esetében mérlegelni kell a kockázat és haszon arányát. Az áthelyezés elhatározását a sürgősség, kísérő személyek, felszerelés megléte befolyásolja.

Szállító jármű. Ezekben el kell férjen a rögzíthető hordágy, benne világítás, szabályozott hőmérséklet kell legyen. Hely szükséges a kísérő személyzetnek, gázpalackoknak, elektromosságnak (áramforrásnak), tárolási lehetőségnek. Fontos a jó távközlési kapcsolat.

Általában a közúti szállítás megfelelő: olcsó, könnyen elérhető, időjárástól kevésbé függ.

Helikopter 80–240 km távolságra jön szóba vagy ha a hozzáférés nehéz. Kényelmetlen, drága, biztonsága gyenge.

Repülőgép 240 km-nél nagyobb távolságra előnyös. Szoros kapcsolat szükséges a helyi mentőkkel.

Felszerelés. Ez legyen masszív, de könnyű, telepről működő. A kórházak és a mentőszolgálatok is rendelkeznek az alapfelszereléssel. Fontosak a légutakat biztosító eszközök, hordozható respirátorok. A járművön legyen elég oxigénpalack a szállítás idejére és még 1–2 órányi tartalék. Szükséges még hordozható multiparaméteres monitor riasztással, szívó, defibrillátor, betegmelegítő, számos perfuzor, gyógyszerkészlet, mobiltelefon.

A telepek és a készletek feltöltöttségének legyen külön felelőse, a kísérő személyzetnek pedig gyakorlata kell legyen használatukban. A betegtolókocsin polcnak vagy oszlopnak kell lennie a felszerelés elhelyezésére és rögzítésére.

Kísérő személyzet. A jármű személyzetén kívül a beteget minimum 2 személynek kell kísérni. Az egyik

anesztéziában és intenzív terápiában gyakorlott orvos, akinek a betegszállításban is van tapasztalata. A másik az intenzív terápiában jártas szakdolgozó is lehet. (A jelen személyi ellátottság mellett ez sok angol kórházban megvalósíthatatlan.) A szállítást nem szabad kellő előkészítés nélkül elkezdni. A szállítás technikáját rendszeres kórházi tanfolyamokon oktatni kell. Baleset esetére a személyzetet megfelelő biztosítással és szükség esetére pénzzel is el kell látni.

Előkészületek. A biztonságos szállítás kulcsa az, hogy a beteg állapotát gondosan stabilizálni kell. Teljes labor, röntgen, CT, hemodinamikai állapotfelmérést kell végezni. Várható légzészavar esetén a beteget már a szállítás előtt kell intubálni és lélegeztetni, szedálás, analgesia, relaxálás mellett. Meglévő vagy fenyegető ptx (bordatörés) esetén a mellkast be kell csövezni. Fontos az iv. volumenpótlás, inotrop infúzió, CVP és PCWP ellenőrzés mellett, mivel hypovolaemiás betegek rosszul tűrik a szállítást. Terápia-rezisztens hypotensio esetén meg kell keresni az esetleges vérzés forrását, és el kell látni. A csonttöréseket rögzíteni kell. Célszerű gyomorszondát vezetni és az iv. kanüloket gondosan rögzíteni. Mindezt még a szállítás előtt el kell végezni, mert útközben alig lesz rájuk lehetőség. Szállításhoz a beteg kórlapját és áthelyező kórlapkvonátát, röntgenfilmjeit, vért, vérkészítményeket a beteggel kell vinni. A fogadó kórházat értesíteni kell az érkezés várható időpontjáról. A szállítást a beteg hozzátartozóival is meg kell beszélni.

Szállítás. Az ellátás színvonalát szállítás közben is meg kell őrizni (folyamatos monitorozás), de útközben alig van lehetőség beavatkozásra. Ha mégis szükség lesz rá, az utat meg kell szakítani.

Átadás. Megérkezéskor a kísérő személyzet személyesen kell hogy átadja a beteget és dokumentációját az átvevő személyzetnek. A fogadó kórház kell megszervezze a kísérők frissítővel való ellátását (!) és visszatérésüket.

Elemzés, képzés. A szállításokat időnként elemezni kell, a tanulságokat le kell vonni, a lehetséges kísérő személyeket folyamatosan fel kell képezni.

A szövegben leírt teendőket 4 tömör táblázat foglalja pontokba.

[Ref.: Nálunk annyiban egyszerűbb a helyzet, hogy az OMSZ jól felszerelt rohamkocsijaira, sőt helikoptereire lehet támaszkodni. A közleményben igen gondosan összeállított elveket azonban hazai vonatkozásban is érdemes lenne megiszívlelni.]

Incze Ferenc dr.

Klinikai farmakológia

Cetirizin. Groschner, K., Pösch, G. (Inst. für Pharmakologia und Toxikologie der Universität, Graz, Österreich): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 1523–1524.

A régebbi H₁-receptor antagonisták gyakran okoztak szedációt, rontották a reakció- és koncentrációképeséget, míg számos újabb antihisztamin csaknem mentes ettől a mellékhatástól. Sajnos, a „nem szedatív” újabb antihisztaminok némelyike, bár ritkán, veszélyes szívritmuszavarokat okozhat. A cetirizin (Zyrtec) ebből a szempontból is kedvező sajátosságú antihisztamin. Allergiás hatásában a H₁-receptorok blokkolásán kívül más komponensek is szerepet játszanak: gátolja mediátorok, például leukotriének felszabadulását, valamint az eosinophils sejtek migrációját és aktiválását. Egy vizsgálat szerint a cetirizin a pszichomotoros teljesítményt korlátozta, de több tanulmány szerint a szokásos adagban használt cetirizin nem rontja a közlekedési és munkaképességet [Ref.: Az OGYI előírata szerint „az orvos egyedileg határozza meg a közlekedésben való részvétellel, a baleseti veszéllyel járó munka végzésére vonatkozó korlátozást vagy tilalmat”].

Az orálisan adott cetirizin csaknem teljesen felszívódik; a plazmakoncentráció a szokásos (naponta egyszer, este adott) 10 mg-os adag után egy órával éri el maximumát. A hidrofilmolekula a központi idegrendszerbe alig jut be, s ez magyarázza a szedatív hatás hiányát. Eliminációs felezési ideje 7–10 óra, csecsemőkben és kisgyermekben lényegesen rövidebb (1–4 óra). A terfenadint, astemizolt és loratidint, ezeket a modern antihisztaminokat, a máj citokróm-P450 rendszere, főleg a CYP3A4 izoenzim igen jelentős mértékben metabolizálja, és pedig részben farmakológiailag aktív molekulákká. A cetirizin eliminációjában a májban

végbemenő biotranszformáció lényegesen kisebb szerepet játszik: a felszívódott cetirizin 60–70%-a változatlanul, aktív transzporttal ürül ki a vesén keresztül. Csökkent vesefunkciójú betegek a cetirizint ezért kisebb dózisban adjuk.

A terfenadin és az astemizol bizonyos esetekben életveszélyes ritmuszavarokat okozhat: a QT-szakasz megnyúlik és „torsade de pointes” léphet fel. Ezek az antihisztaminok a szívizomsejtek repolarizációjában fontos szerepet játszó K⁺-ioncsatornákat blokkolnak. Egyes személyekben ezeket az ioncsatornákat alkotó membránfehérjék az őket kódoló gén mutációja miatt tökéletlenül működnek; ennek a következménye az ún. kongenitális *hosszú QT-szindróma*, amely az ilyen ritmuszavarok kialakulására hajlamosít.

A terfenadin és az astemizol arrhythmogen profarmakonoknak tekinthető, mert CYP3A4-mediálta metabolikus átalakulásuk terméke erős antihisztamin hatású, de már nem okoz ritmuszavart. Ez magyarázza, hogy a *hosszú QT-szindróma* mellett a ritmuszavarok kialakulásának valószínűségét azok a tényezők is növelik, amelyek az arrhythmogen profarmakon metabolikus átalakulását lassítják. Ilyen tényezők a rossz májfunkció és a CYP3A4-et gátló anyagok, például az imidazol-gyűrűt tartalmazó antifungális gyógyszerek és a makrolid antibiotikumok. A cetirizin maga erős antihisztamin hatású, ezért metabolikus aktiválást nem igényel; terápiás koncentrációkban sem a kardiális K⁺-csatornákat, sem a QT-szakasz hosszát nem befolyásolja. Ezért a cetirizin sem korlátozott májfunkció, sem a CYP3A4-et gátló szeret egyidejű szedése esetén nem fenyeget ritmuszavarokkal.

A cetirizin elsősorban az allergiás rhinitis és a krónikus urticaria kezelésében értékes eszköz.

Kovács Péter dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A szerológia szerepe a Lyme-kór diagnosztizálásában. Brown, S. L., Hansen, S. L., Langone, J. J. (1350 Piccard Dr, HFZ-541 Rockville, MD 20850): JAMA, 1999, 282, 62–66.

A Food and Drug Administration (FDA – az USA összevont OGYI-ja, OÉTI-je és OLI-ja) – 1987-től napjainkig 58 Lyme szerológiai kítet vizsgált meg és engedélyezte forgalmazásukat. Az FDA 1996-ban figyelmeztette a felhasználókat, hogy a kitek alkalmazása a Lyme-kór területén téves diagnózist eredményezhet. Kötelezte a gyártókat, hogy termékeiken tüntessék fel, hogy az első lépésben alkalmazott ELISA, immunodot vagy immunfluoreszcens vizsgálatok pozitív vagy kétes eredményét Western blottal szükséges megerősíteni. (Ezt nevezik kétlépcsős protokollnak.) Az FDA hangsúlyozza, hogy a kereskedelmi forgalomban lévő kitekkel kapott pozitív szerológiai eredmény egymagában nem elegendő a Lyme-kór diagnózisának kimondására.

A Centers for Disease Control and Prevention (CDC – a mi hajdani OKI-nknak megfelelő intézmény) a Lyme-betegség bejelentéséhez szükséges kritériumokat az alábbiakban határozta meg: legalább 5 cm átmérőjű erythema migrans (EM) vagy pozitív tenyésztési eredmény és ehhez társuló izom-, ízületi, neurológiai vagy cardiovascularis szövödmény. Az utóbbiak EM nélkül csak Western blot vizsgálattal megerősítve jelenthetők Lyme-betegségként. A Lyme szerológiai vizsgálatok – ellentétben például a HIV szerológiai kitekkel, ahol egy referencia szérum panelen vizsgálnak minden egyes diagnosztikai terméket – nincsenek standardizálva. A tesztek pozitív prediktív értékét (tehát hogy milyen mértékben képesek a diagnózis alátámasztására) a szenzitivitás és a specificitás mellett jelentősen befolyásolja, hogy a betegségnek az adott populációban milyen a prevalenciája. Ha például minden izom- és ízületi fájdalommal, fáradékonysággal jelentkező beteget megvizsgálunk egy nagyon jó (95%-os specificitású és 95%-os szenzitivitású) teszttel, a vizsgálat pozitív prediktív értéke mindössze 28%-os. Ugyanezen a betegcsoporton egy gyengébb teszt [80%-os szenzitivitás és 80%-os specificitás – ennél sokkal rosszabbak is találhatóak a hazai piacon – Ref.] pozitív prediktív értéke (találati biztonsága) mindössze 8%-os! Ugyanezzel a kittel, egy klinikailag „előszűrt” populáción (például facialis paresis, nagyízületi monarthrit) a pozitív prediktív érték 50%-os, a jobb

kittel pedig már 83%-os lesz. Még a legérzékenyebb tesztek is negatív eredményt adhatnak a fertőzés utáni első hetekben. EM miatt ezért felesleges a szerológiai vizsgálat és az eredménye is megbízhatatlan. Amennyiben a betegnek nincs és nem is volt EM-ja, a kétlépcsős protokoll is csak az expozíciót igazolja és nem ad információt az aktuális fertőzésről, a fertőzés bekövetkeztének időpontjáról.

A vizsgálatok indokolatlan használata és az emiatt javasolt kezelése a páciensekben felesleges nyugtalanságot keltenek. Egy endémiás területen végzett felmérés szerint a kullancscsípött emberek 67%-ában végeztek Lyme-tesztet. Eredménye 98%-ban negatív vagy kétes volt. Egy esetben sem alakult ki Lyme-betegség. Ennek ellenére a kullancscsípés után jelentkezők 55%-a részesült valamilyen antibiotikus kezeléssel, függetlenül attól, hogy készült-e szerológiai vizsgálat. A nagy számban tévesen felállított Lyme-diagnózis és az ehhez társuló antibiotikum-mellékhatások, majd a nem javuló állapot szorongást keltenek a betegekben és végeredményben jelentős és felesleges kiadásokat okoznak. Különösen aggasztó, ha a téves Lyme-diagnózis késlelteti a helyes kórisme megállapítását és a megfelelő kezelés megkezdését. Egy felmérés szerint a nem gyógyuló Lyme-betegek 80%-ában a téves diagnózis okozta a „terápia-rezisztenciát”.

[Ref.: Létezik a leírtaknál jobb minőségű Lyme-teszt is. Az általunk kifejlesztett Western blot kit specificitása 98%-os. (Lakos A., Nagy Gy.: Előrelépés a Lyme-kór diagnosztikájában: Hazai Western blot kit kifejlesztése. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*, 1997, 4, 101–107.). A Western blot hátránya, hogy leolvasása szubjektív, így különösen nehezen standardizálható. Denzitometriás leolvasással azonban ez a hiba kiküszöbölhető és még jobb szenzitivitási és specificitási mutatók érhetők el. (Lakos, A., Radványi A., Nagy Gy.: Automata immunoblot analysis [AIBA] Lyme borreliosis [Lb] diagnosztizálására. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*, 1998, 5, [suppl. 1.], 26). A referált közlemény azt sugallja, hogy csak olyan esetben végezzünk Lyme szerológiát, amikor a klinikai kép alapján a gyanú nagyon alapos. Az „alapos gyanú”, vagyis a klinikai kép megítélése azonban a betegségben

járatos és kevésbé járatos orvos esetében egészen eltérő lehet. Rendszeresen találkozom betegekkel, akik több orvost is felkerestek típusos tüneteikkel, mire esetleg egy laikusban merült csak fel a Lyme-betegség lehetőség. De persze az ellenkezőjére is számos példát lehet találni: rossz minőségű szerológiai vizsgálatokra alapozva ismételt kezeléseken esnek át betegek, „gyógyíthatatlan Lyme” betegségeik szörnyű tudatával. Mi a megoldás? A helyzetet sokat javítja a sorozatban végzett Lyme szerológia. Western blottal hetek múlva levett savópáron végezve a vizsgálatot – ha a beteg közben nem kap antibiotikumot – a lezajlott és az aktív fertőzés igen nagy biztonsággal elkülöníthető, mert az utóbbiban viszonylag gyorsan változik az immunológiai kép. Western blotban egyes antitestek csak hosszabb ideje (legalább egy éve) fennálló fertőzés esetén jelennek meg, így a fertőzés időpontja is megbecsülhető. Sok esetben elkülöníthető a régen lezajlott, gyógyult fertőzés (sok halvány band) emléke a friss, aktív infekciótól (mindössze 1–2 markáns band az alacsonyabb molekulásúlyú régióban). A klinikailag legnehezebben elkülöníthető arthritisek Lyme-eredetének megítélésében segít, hogy csaknem mindig masszív antitestválaszt találunk. A rosszul gyógyuló Lyme arthritisek (hiszen van ilyen) esetében szinte kötelezően megtalálható az egyébként általunk ritkán látott OspA elleni antitest. Az EM igazolására valóban nem érdemes Lyme-tesztet végezni. Western blottal azonban jól követhető a betegség gyógyulása, vagy a kórokozó túlélése, ezért jó minőségű Lyme-tesztnek lehet haszna ebben a stádiumban is (Lakos A.: A Lyme-betegség diagnózisa és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szle.*, 1999, 4, 21–24.]

Lakos András dr.

Onkológia

Természetes killersejtes lymphoma transplacentaris átvitele. Catlin, E. A. és mtsai (Divisions of Neonatology and Hematology and Oncology, the Department of Pathology, Department of Pediatrics and the Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital, Boston, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 85.

Teljesen nem ismert, miképpen fejlődik az allogén magzat és miképpen kerül el az immunreakciót olyan milióban, amelyben az anyai és magzati keringést csak trofoblasztok és foetalis kapilláris membrán választja el egymástól. Carcinoma vertikális átvitele rendkívül ritka, terhesek egy ezrelékében fordul elő. A legismertebb példa a melanoma malignum, amely áttéteket képezhet a magzatban. A szerzők agresszív természetes ölüsejtes anyai lymphoma átvitelét ismertetik.

Az anya 15 éves thaiföldi lány, akinek terhességére hányás, köhögés, láz, alszárduzzanat és hasi fájdalom hívta fel a figyelmet. Terhessége 33. hetében került kórházba, ahol haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, emelkedett májenzimek derültek ki, szepszis állapottal együtt (HELLP = szindróma). Császármetszésre került sor, amelynek során a mesosalpinxban mindkét oldalon göbös csomókat találtak. Biopszia során nagy malignitású lymphoma derült ki. A csontvelőben nagy pleiomorfsejtek voltak láthatók. A beteget mesterségesen kellett lélegeztetni, acidosis fokozódott. Antibiotikumokkal és vasopressorokkal kezdték el kezelését, de a lymphoma ismeretében ezt cyclophosphamiddal, doxorubicinnel, vincristinnel és prednisonnal egészítették ki. Hemokultúra: *Candida tropicalis* pozitív. A 17. post partum napon a beteg állapota tovább rosszabbodott és egy nappal később meghalt. Boncolás nem történt.

A csecsemő 1,6 kg súlyú fiúgyermek, testsúlygyarapodása csak a 10. napon következett be, amikor rendszeren lehetett táplálni. Négyhetes korában lázas, elesett, szívműködése szapora. Fvs.-szám normális, a kvalitatív vérképben 2% atípusos lymphocytát találtak. Antibiotikumok ellenére láza változatlan, hepatosplenomegalia fejlődött ki, bőre márványozott, levert, ezért intenzív osztályra helyezték át.

A csecsemő hasa puffadt, mesterséges lélegeztetésre szorult, szurokszéke van és thrombocytopeniás. A vérképben nagy, kóros lymphocyták voltak láthatók sűrű kromatinstruktúrával, 1-4 nucleolussal, a plazmában szemcsézetttség, elvéve vacuolák. A beteg állapota fokozatosan romlott, pneumatosis intestinalis miatt laparotomiára került sor, melynek során

a pneumatosis igazolódott ascites-sel együtt. Láz, hepatosplenomegalia, emelkedett szérum-LDH és negatív hemokultúra alapján lymphoma vagy leukaemia vetődött fel. A csontvelőben 10-15%-nyi atípusos sejtet találtak; ez a lelet az immunfenotípussal együtt igazolta a lymphoma-diagnózist. Az 5. héten a tumorsejtek a vérben alig voltak láthatók, de a vérlemezék száma változatlanul alacsony. A tumormassza csökkentésére IFN- α -terápiát kezdtek, ennek ellenére állapota tovább rosszabbodott - hypotonia, metabolikus acidosis, fokozatosan növekvő intrapulmonalis shunt és fvs.-szám, valamint szérum-LDH; mivel mellékvesekéreg-elégtelenség vetődött fel, az IFN-kezelést megszüntették és glükokortikoidokkal folytatták, de ennek ellenére a csecsemő az 59. napon meghalt.

A fénymikroszkópos vizsgálaton kívül a vizsgált anyagot immunhisztokémiailag elemezték, in situ hibridizáció a mesosalpinxmasszából és a placentából történt EBV-kódolt RNA-transzkriptátummal (EBER-1), amelyet in situ hibridizációval egészítettek ki. Az anya és a gyermek vér- és csontvelői lymphocytáit áramlási citometriával vizsgálták. Az összesített eredmények alapján az anyai tumorsejtek CD45-, CD45RO-, CD3- ϵ , CD43- és CD56-expresszivitás mutakozott, de nem volt CD20, CD79a, CD1a, CD5, CD8, CD30, CD57, terminális deoxinukleotidil-transzferáz, könnyűlánc-immunglobulin, illetve mieloperoxidáz-expresszió. In situ hibridizálással a legtöbb tumorsejt EBER-1-nek bizonyult, ami természetes killersejtes vonalú EBV-pozitív lymphomának felelt meg, elsősorban CD56- és CD3-expresszióval és CD3-vagy egyéb T-sejtes és B-sejtes specifikus felszíni antigének expresszivitása nélkül. A 17. post partum napon vizsgált csontvelőben hasonló morfológiai elváltozásokat észleltek, és a flow citometria eredményei is azonosak voltak, éppen ezért agresszív természetes killersejtes lymphoma volt a végső diagnózis. A placentában mikroszkópos vizsgálattal ugyan nem találtak kóros lymphoid sejteket, de a deciduában és a chorionbolyhok ereiben volt néhány olyan sejt, ami EBV-messenger RNA-transzkripcióra utalt.

A csecsemő csontvelői és vérsejtjeinek az immunfenotípusa azonos

volt az anya sejtjeivel, csak CD2-t nem találtak és CD7 csak a perifériás sejtekben volt kimutatható. Végeredményben CD4⁺ T-sejteket, CD8⁺ T-sejteket, természetes killersejteket és CD19⁺ B-sejteket sikerült azonosítani a vérben. Az újszülött klinikai tartózkodása alatt a keringő tumorsejtek aránya 4-5%-ra csökkent. A sejtciklus elemzése alkalmával a növekedési frakció (S és G2M fázisban lévő sejtek 34%-a) óriási mértékben gyarapodott a CD3-CD56⁺-sejtekben. Az anya citogenetikai elemzése alkalmával az alábbi kariotípusokat találtak: 46,X,der(X)t(X1)(q22;q12)(2)(46XX/28). Két sejtklón kiegyensúlyozatlan -t(X;1) transzlokációt mutat, ami az 1-es kromoszóma hosszú karján és az X-kromoszómán látható. A vizsgált 30 sejt közül 28-ban a kariotípus normális volt.

Az újszülött csontvelősejtjeiben kimerizmus volt megfigyelhető az alábbi kariotípusokkal: χ 46,X,der(X)t(X;1)(q22;q12)(3)(46,XY)16. Metafázisban 20 sejtet vizsgáltak. Három sejtklónban ugyanaz a t(X;1)-transzlokáció volt észlelhető, mint az anyaiában. Egy non-klonális sejt egyensúlyozottnak bizonyult t(6;22)(q27;q13) és még egy t(X;1)-transzlokáció. Tizenhat sejt kariotípusa volt normális.

A klinikai és laboratóriumi adatok egybehangzóak: maternális természetes killersejtes lymphoma, transzplacentáris passzázzsal és következményes graftképződéssel az újszülöttnél. A fiúcssecsemő lymphomájának kariotípusa női eredetű, és ugyanaz a transzlokáció ismerhető fel, mint az anya tumorsejtjeiben, a kettő immunfenotípusa gyakorlatilag azonos volt.

Terhesség alatt különböző anyai sejtek kerülnek a magzatba és viszont, többek között kisszámú vvs., thrombocyta, granulocytá és lymphocytá passzálhatja a placentát.

Citogenetikai vizsgálatokkal anyai eredetű lymphocytákat észleltek 1-5 éves fiúgyermekekben, akik intrauterinális transzfúzióban részesültek és kisszámú férfisejtet találtak az asszonyok progenitorsejt-populációjában már 27 évvel ezelőtt.

Kérdés, hogy az anyai lymphomát miért nem vetette ki a magzat? Egyik lehetőség, hogy az anya a foetus HLA haplotípussal szemben homozigóta és a magzat nem ismerte fel az idegen major hisztokompatibilitási komplex antigéneket. Elkép-

zelhető, hogy a magzatnak congenitalis immunégtelensége volt, ami nem valószínű, mivel normális számban találtak a vérben CD4⁺- és CD8⁺-sejteket. Másfajta megfontolás szerint az anyai lymphomasejtek már a terhesség alatt kerültek a foetusba, és a korai gestációs időszakban a magzat immunológiailag éretlen, tehát megvan a lehetőség a vérképző sejtek graftképződésére. Ilyen helyzetben sikeres kompetíció következik be a gazdasejtek növekedése és a haemopoeticus környezet között. Végül a természetes killersejt-neoplazmák a legagresszívabbak non-Hodgkin lymphomákban. Különösen az ázsiaiakban gyakoriak EBV-vel együtt, fulmináns lefolyású van és hamar többszervi károsodást váltanak ki. Mivel a normális decida elősegíti a nagyszemcsés lymphocyták infiltrációját a természetes killersejt-fenotípussal, elképzelhető, hogy az anyai lymphomának affinitása volt a decida vascularis endothelhez való kötődésében. Ez az affinitás a lymphoma nagy proliferatív kapacitásával együtt eredményezte, hogy nagyszámú tumorsejt jusson a magzat keringésébe, annak ellenére, hogy kisszámú daganatsejtek esetében ez az elképzelés nem valószínű.

Bán András dr.

Paraneoplasziás limbikus és agytörzsi encephalitis szerológiai markere hererákos betegekben. Voltz, R. és mtsai (Department of Neuro-Oncology and the Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1788.

Carcinomás betegekben a limbikus rendszer és az agytörzs zavarai paraneoplasziás folyamat következtében jönnek létre. Kiderült, hogy ez gyakrabban fordul elő hererákban, mint egyéb szervek carcinomáiban. A különböző paraneoplasziás szindrómák rendszerint előbb okoznak elváltozásokat, mint maga a daganat, és sokszor komoly tünetekkel járnak. Onconeuronális antigének elleni antitestek kimutatásával a primer tumor akkor is felismerhető, ha nem okoz tüneteket. A betegek 80%-ában a primer tumor kissejtes tüdőrák és ezek fe-

leben Hu-családdhoz tartozó neuronális RNA-kötő ellenanyagok mutathatók ki, amelyek az expressziója az agyvelőben és a daganatban a legkifejezettebb. A többi 20%-ban viszont a hererák gyakoribb a vártnál. Mindez arra irányította a szerzők figyelmét, hogy megvizsgálják az összefüggést a paraneoplasziás limbikus encephalitis és a testicularis tumorok között.

Szövettanilag igazolt, carcinómában szenvedő 986 férfi és nő szérumában és liquorában vizsgálták antineuronális antitestek jelenlétét. Emellett még 344 szérummintában egyéb paraneoplasziás szindrómákban hasonló vizsgálatokra került sor (különböző szövettani típusú carcinómák, sclerosis multiplex, SLE és egészségesek). A fagyasztott szövettani metszeteken immunhisztokémiai vizsgálatok történtek a többi pedig az Ma2 onconeuronális antigén elleni antitestek intrathecalis szintézisére, klónozására és a Ma2-komplementer-DNS izolálására és szekvenálási vizsgálatára terjedt ki.

A 986 carcinomás beteg közül 19-ben fordult elő hererák paraneoplasziás szindrómával együtt, közülük 13-nak volt limbikus és agytörzsi diszfunkcióra utaló tünete, és 10 esetben találtak onconeuronális antigénellenes antitestet, amit Ma2-nek neveztek el. A 10 beteg közül 8-nál fordult elő paraneoplasziás limbikus encephalitis, amiből négy agytörzsi, kettő pedig emellett még limbikus eredetű volt. Az anti-Ma2 antitestpozitív betegek csoportjában az idegrendszeri tünetek megelőzték a tumor diagnózisát (átlagosan 6 hónappal). MRI- és CT-eltérést 7 esetben észleltek, mindegyiknek kifejezett limbikus diszfunkciója volt. A négy agybiopszia alkalmával mindenkiben mononuclearis gyulladásoz infiltráció, astrogliosis és neurondegeneráció volt megfigyelhető. Mind a 10 betegnek heretumora volt (4 seminoma és 6 non-seminoma), akik közül négy már áttétes volt. Mind a 10 beteg heréjét eltávolították, 5 kemo- egy pedig posztoperatív sugárterápiában részesült. Az idegrendszeri tünetek négy betegben javultak, változatlanok maradtak kettőnél és háromban rosszabbodtak. A kezelést néhány esetben kortikoszteroidokkal, plazmacserével, vagy iv. immunglobulin adásával egészítették ki, de közülük

csak egynél következett be javulás. Három heretumoros betegnél nem sikerült Ma2-ellenes antitesteket kimutatni, jóllehet a tünetek paraneoplasziás szindrómára utaltak. Viszont a Ma2-antitest pozitív betegekben az MRI és a liquor is kóros volt. A közleményben az Ma2-ellenes antitestek közelebbi vizsgálata során kiderült, hogy az 40-kD molekulatömegű fehérje. A neuronsejtek plazmájában, valamint a sejtmag körül erősen pozitív reakciót figyeltek meg, ami a Purkinje-sejtekben, egyéb neuronokban (agytörzs) már kisebb fokú volt. Negatív volt a reakció a májban, a tüdőben és egyéb szervek sejtjeiben. A 344 kontrollszemély szérumában egyetlen esetben sem sikerült a Ma2-ellenes antitesteket kimutatni.

A Ma2-antigén kódolása alkalmával 195 aminosav szekvenciájú 21,9 molekulatömegű inszertet Ma2-génnek neveztek el (génbank-katalógusszám: AF037365), ami részben a Ma1-gyel homológ (katalógusszám: AF037364), mely utóbbi egyéb paraneoplasziás idegrendszeri szindrómákban talált géneket kódol. Annak igazolására, hogy rekombináns Ma2 valóban 40 kD molekulatömegű fehérje, a szérumot nem a kontrollfehérjével, hanem rekombináns Ma2-vel inkubálták előzőleg, aminek következtében a csapadék eltűnt; úgy tűnik, hogy a Ma2, Ma2-epitopokat tartalmaz, szintézise intrathecalisan történik.

A messenger-RNA northern blot elemzése normális humán szövetekből igazolta, hogy Ma2-mRNA kizárólag az agyban fordul elő, más szervekben, a vér fvs.-ekben viszont nem. A pozitív reakciót rekombináns Ma2-fehérje IgG-vel végzett előzetes inkubálással sikerült megszüntetni.

Következőekben Ma1- és Ma2-ellenes antitesteket vizsgáltak, mint különböző paraneoplasziás szindrómák markereit. A nukleotidszekvenencia hasonlatossága miatt arra kerestek választ, hogy a Ma2-ellenes vagy Ma-ellenes antitestek mindkét Ma-fehérjével reagálnak-e? A Ma-2-ellenes antitestek kizárólag Ma2-vel, míg az anti-Ma-ellenes antitestek mindkét fehérjével reagáltak; végeredményben a két fehérje különböző epitopokat tartalmaz.

A Ma1- és Ma2-fehérjék funkciója nem ismert, mindkettő célantigén azokban a betegségekben, amelyek-

nek a kiváltásában neuronfehérjéknek van szerepük, ami tumorsejt-expresszió következménye. A vizsgálatok igazolták, hogy Ma2-ellenes immunreakcióról van szó a betegek idegrendszerében. Ma2-ellenes antitestek intrathecalis szintézisének a hiánya azt jelenté, hogy a folyamat immunválasz következménye, itt szteroid- és iv. immunglobulin-kezelés hatásos volt.

Azt nem tudják, hogy Ma2-ellenes antitestek párhuzamosan fordulnak-e elő citotoxikus T-sejtes válasszal, illetve, hogy mindkettőnek idegrendszeri betegség-e a következménye? Az egyik beteg gyulladós infiltratumában a neuronokat CD8+ T-sejtek övezték, ami azt jelenté, hogy ezek a sejtek az idegrendszeri károsodás effektorai. Hat család közül háromban ún. „cancer-testis” antigént találtak (MAGE, BAGE és GAGE).

Vizsgálataik szerint paraneoplasziás limbikus vagy agytörzsi encephalitisben szenvedő, többnyire fiatal férfiakat Ma2-ellenes antitestek jelenlétére kell vizsgálni, melyek kimutatása segít a paraneoplasziás szindróma felismerésében és lehetőséget teremt a heredaganatok diagnosztikájára.

Bán András dr.

Szekunder agytumороk növekvő incidenciája sugár- és antimetabolit-terápia után. Relling, M. V. és mtsai (Departments of Pharmaceutical Sciences, Hematology/Oncology, Radiation Oncology, and Biostatistics and Epidemiology, St. Jude Children's Res. Hospital, Memphis, USA; Colleges of Medicine and Pharmacy, University of Tennessee, Memphis; and Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA): *Lancet*, 1999, 354, 34.

Gyermekkori akut lymphoid leukemiában (ALL) meglehetősen ritkán fordulnak elő agydaganatok a koponya röntgenbesugárzása után, éppen ezért volt meglepő, hogy a szerzők szokatlanul magas incidenciáról számolnak be, kísérletet téve a potenciális okok kiderítésére.

1988–1991 között összesen 188 beteg került osztályukra először diagnosztizált ALL-lel, akik közül 182-ben teljes remissziót észleltek.

A terápiás XII protokollban alkalmazott gyógyszerek: 6-merkaptopurin (6-MP), methotrexat (MTX) vagy teniposid-cytarabin-kombináció, részben folyamatosan, részben lökéskezelés formájában. Akikben a rizikó magasnak bizonyult – fvs.-szám $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ – vagy Philadelphia-kromozómát mutattak ki, és akikben a folyamat a központi idegrendszert is érintette, koponya-sugárkezelésben részesültek (18 Gy, illetve 24 Gy), a kezelés 59–61. hetében napi 150 cGy-frakciókban a hét öt napján. Ugyanez a rizikócsoport intrathecalis MTX, hidrokortizon és cytarabin kombinált terápiás protokollban részesült az első 1–3 évben. A többiek – 101 beteg –, akiknél nem történt sugárkezelés, hasonlóképpen intrathecalis terápiában részesültek. Sorozatosan vizsgálták a gyógyszerek plazmakoncentrációját, a vvs.-ek tioguaninnukleotid-koncentrációját és a tiopurin-metiltransferáz-aktivitást. Az agytumoros esetekben a szomatikus vagy csontvelősejtekben meghatározták a genom-DNA-t és a p53-mutációt. A leukaemiás blastsejtek diagnosztikus besorolása immunfenotípus szerint történt. Ezenkívül rejtett transzlokációt t(12;21) is vizsgáltak, ami a TEL-(ETV6) és AML1-(CBFA2) fúzió következménye. A betegeket 10 éven át ellenőrizték. Az agytumороk megoszlása: anaplasticus astrocytoma, glioblastoma, anaplasticus oligodendroglioma és egyéb, nagy malignitású gliomák. Az eredmények statisztikai elemzésében összehasonlították a sec. malignus agytumороk megállapított kumulatív incidenciáját saját terápiás protokolljukban egyéb, hasonlóan nagy kockázatú protokolléval, akiket hasonló sugárkezelésben részesítettek, továbbá azokkal a betegekével, akikben szekvenciális kemo- és sugárterápia történt.

Összesen 52 betegnél történt profilaktikus célzatú koponyabesugárzás, és hat esetben keletkezett agytumor, ami átlagosan hat évvel később került felismerésre az agyvelő különböző részeiben (pons, temporalis és frontalis lebeny), kétszer hetero-, egyszer homozigóta-mutáns, háromszor pedig vad típusú. A vvs.-ek tioguaninnukleotid-koncentrációja mind a hat betegben emelkedett volt – 398–4472 pmol/8 $\times 10^8$ vvs. Végeredményben a 8 éves kumulatív

rizikó a többi hasonló terápiával összehasonlítva szokatlanul magasnak bizonyult: 12,8% a XII protokollal kezelt betegekben. A vvs.-tioguaninnukleotid-koncentráció (a 6-MP aktív anyagcsereterméke) négy esetben emelkedett volt, vagyis 70%-kal meghaladta a maximális tioguaninnukleotid-koncentrációt. A nyolcéves kumulatív agytumorrizikó további 7 gyermekben, akikben tiopurin-metiltransferáz-aktivitás genetikai zavarát sikerült kimutatni (heterozigóta- vagy homozigóta-mutáns) 42,9%-nak bizonyult, összehasonlítva 45 gyermek 8,3%-ával, akikben vad típusú tiopurin-metiltransferáz-aktivitást észleltek.

Diagnosztikus csontvelőblastokat TEL-AML1-fúzió szempontjából is vizsgáltak. A 11 beteg közül, akikben felismerhető volt, háromban keletkezett agydaganat; ez 27,3%, szemben a 9,2%-kal, ahol a fúziós termék nem volt kimutatható. Mivel TEL-AML1 következtében a kórlefolyás hosszú, hiszen az 5 éves eseménymentes túlélés 87%-os, felvetődik, hogy a fenti fúzió kimutatásával felismerhetők azok a betegek, akiknek a kórjósolata jó. Egyéb biztató rizikófaktorok, mint a hiperdiploiditás és B-sejtes immunfenotípus nem járt együtt agydaganat-rizikóval. Sőt a TEL-AML1 status nem függött össze a tiopurin-metiltransferáz-statussal. Nem találtak kimutatható p53-mutációt a DNS-genomban az érintett betegekben.

Néhány vizsgált faktor nem magyarázza az agydaganat fokozott rizikóját a teljes XII protokoll terápia során. Először a sugáradag ugyanaz, mint teljes szekvenciális kemo-, valamint teljes dózisú radioterápiában, sőt a frakcionált sugáradag azonos volt minden protokollban, és a besugárzás időpontja is azonos volt, ezért ez nem magyarázza a totális XII protokollrizikót. Viszont az alkalmazott kezelés több komponense lényegesen különbözött az előző protokollétól, melyeket a sugárkezelés előtt és alatt végeztek. Először a totális XII volt az egyetlen, amely inkorporált 6-MP-t tartalmazott a sugárkezelés alatt, MTX szisztémás adagolásával együtt. Végül ez a protokoll több nagy adag MTX-et tartalmaz, mint az egyéb protokollok. Végeredményben sec. agytumороk kumulatív incidenciája a négyféle terápiás protokoll közül

párhuzamos a radioterápia alatti antimetabolit-terápia intenzitásával. Glioblastomák előfordulását szervtranszplantáltakban is észlelték, akik az immunszuppresszív kezelés során tiopurinokat is kaptak. A nitrosurea-asszociált glioblastoma több szempontból is kapcsolatos a timin-guanin DNS-inkorporációval. Tiopurinok képesek közvetlenül stimulálni a fehérjekinázokat, ami aztán az idegsejtek növekedési faktorait stimulálja a gliatumor növekedésében. Sőt maga az MTX is képes tumorigenezisre vagy a 6-MP hatását potenciálja. Végül maga a sugárterápia is indukálhat agydaganatokat, többek között fokozza az MTX penetrációját a központi idegrendszerbe. Más szerzők közleményeiben a kumulatív incidenciát 0–2% közötti ALL-ban, ami lényegesen kisebb a közölt 12,8%-kal szemben. Egy azonban biztos, a tioguanin-koncentráció igen magas volt, és a betegekben tiopurin-metiltranszferáz öröklött defektusát mutatták ki. Mivel ivari és szomatikus p53-mutációkat is kimutattak primer gyermekkori agytumorokban és leukaemia, valamint agytumorok a Li-Fraumeni-szindróma alkotói, megvizsgálták a 6 agydaganatos beteg p53-statusát, de egyikben nem találtak ivari p53-mutációt, ami azzal magyarázható, hogy p53-mutáció-frekvencia ALL-ben igen alacsony. Viszont akkor, ha potenciálisan kifejezett mutagéneket tartalmaz a kezelési séma mutáns tumorszuppresszor fenotípus-koegzisztencia nem feltétlenül szükséges a tumorigenezisben. A TEL-AML1-expresszió szerepe a leukaemiás blastsejtekben bizonytalan. A három pozitív eset közül az egyik beteg vérrokona AML-ben betegedett meg, akiben AML1-expresszió volt felismerhető t(8; 21) transzlokációval.

Mindebből azt a tanulságot szűrték le, hogy ha sugárterápiára szükség van, akkor ez nem végezhető szisztémás antimetabolit-kezeléssel együtt, kivéve azokat az eseteket, amikor a liquorban talált blastsejtek alapján a folyamat refrakter intrathecalis kezeléssel szemben és antimetabolit-kezelés sugárkezeléssel együtt nem végezhető.

Bán András dr.

Pszichiátria

Intellektuálisan károsodott gyerekek és felnőttek pszichofarmakoterápiája. Santosh, P. J., Baird, G. (Academic Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Denmark Hill, London, SE5 8AF, Nagy-Britannia): *Lancet*, 1999, 354, 233–242.

A tanulmány a *Továbbképző közlemény, szeminárium* című rovatban jelent meg. Azt a kérdéskört tárgyalja, hogy a szellemileg visszamaradott, fogyatékos emberek különféle viselkedési rendellenességeinek és pszichiátriai tüneteinek gyógyszeres kezelése milyen korszerű irányelvek szerint végezhető. A tapasztalat azt mutatja, hogy gyakran szükséges ilyen kezelés, ugyanakkor ebben a populációban több mellékhatás jelentkezik, és mások a hatásviszonyok is, ugyanakkor a kurrens gyógyszereket a csoportokban nem vizsgálták be eléggé. Különösen a gyerekek esetében van ez így (akik körében, mint ez ismert, a gyógyszerek speciális vizsgálata általában nem történik meg).

Az intellektuálisan károsodott (intellectual disability) kifejezés Nagy-Britanniában 1991 óta hivatalos kifejezés az értelmi fogyatékosra, a stigmatizáció elkerülése érdekében. Amerikában megmaradt a szellemi fogyatékos (mental retardation) fogalma. A szerzők viszont még az intellektuális károsodás kifejezést sem tartják jónak, tanulási képtelenség (learning disability), illetve fejlődési rokkantság fogalmát használják inkább a szövegben.

Rámutatnak arra, hogy az ilyen kórállapotok önmagukban is pszichiátriai tünetekkel járnak, de különféle pszichiátriai betegségekkel is társulhatnak, ezeket gyakran nem veszik figyelembe. Ez különösen akkor fordul elő, ha genetikai szindrómákról van szó, mert ezek észlelése a megnyilvánulások magyarázatának tűnik. A szerzők ezért a pontos diagnózisra hívják fel a figyelmet.

Az értelmileg károsodott emberek terápiája mindig komplex kell legyen, ahol csak lehetséges, a szocioterápia, a pszichoterápiás programok és a rehabilitáció-redukáció kell a vezető terápia legyen, a gyógyszereknek ezek mellett, és ezek kontextusában kell szerepet kapniuk. A szerzők korszerű

áttekintést adnak a pszichofarmakokról, az egyes készítményeket a fő hatásmechanizmus (például a szerotonin-, noradrenalin- és dopamin-rendszerekben kifejtett hatások) szerint mutatják be. A gyógyszerek alkalmazásának gondja: a klinikumba ezek nem elsősorban az agresszió és az agított zavartság, a sztereotíp viselkedés vagy a hiperaktivitás kezelése céljából kerültek be, márpedig a nem pszichiátriai beteg fogyatékosok ellátásában elsősorban ezért van rájuk szükség.

A zavart, agresszív, gyakran ön- vagy közveszélyeztető, a környezetet kihívó viselkedés a legfőbb probléma, amely az értelmileg elégtelen működésű fiatalok körében a leggyakrabban jelentkezik. A gyerekek és serdülők 20%-a, a felnőtt fogyatékosok 15%-a mutat ilyen tüneteket, főleg a férfiak. A szerzők bemutatják, hogy a különböző neurotranszmitter rendszerek hogyan vesznek részt e tünetekben. A gyógyszerek leginkább a pszichiátriai jól klasszifikálható esetekben (például ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder = figyelemdefektussal járó hiperaktivitási kórkép). Egyébként a nyugtalan, agresszív viselkedésre a gyógyszerek nehezen hatnak (zuclophexol hatásáról vannak adatok, risperdal vagy clozapin hatása már bizonytalanabb). A mellékhatások mindig kifejezettek, kivált huzamos adás után. A gyakran beálló tardív diszkinézia sokáig nem különböztethető meg a viselkedési sztereotípiáktól (amelyek viszont alacsony adagban jó hatásúak lehetnek a sztereotípiákra). A buspiron szorongáscsökkentő hatása jótékony lehet az agresszióra is.

Az önkárosítás nehéz klinikai probléma. Mivel – különösen az ilyen megnyilvánulások kezdetén – endorfin-felszabadulás történik, amely a fájdalomküszöböt növeli, naloxon hatékony lehet. A későbbi fázisokban azonban dopaminerg-mechanizmus játszik szerepet az opiát helyett. Béta-blokkolók nagyobb adagja jó hatású lehet, de sok a mellékhatás is. A szerzők itt is táblázatban foglalják össze a gyógyszerhatásokat (dózisok megadásával).

A szexuális molesztálás és az exhibíciós viselkedés is gyakori. Az ún. „antilibidó”-szerek meggondolandók, a kriptoteracetát eredményes lehet, ennek használata azonban 1991-től

kezdve csak az Elmeegészségügyi Bizottság által kijelölt ellenőrző szakember engedélyével végezhető.

Nehéz az alvási zavarok kezelése, clonazepam és flurazepam válik be néha, egyébként a diazepamok hozzá szokást és paradox reakciókat váltanak ki, a gyakran használt chloralhydrat is paradox effektusokhoz vezethet. Hosszabb távon szedatív antidepresszáns alacsony dózisa lehet jó. A melatonin fokozza a görckészséget. Az epilepszia a leggyakoribb kóros manifesztáció a károsodott emberekben, ennek kezelése nagyon nehéz, a sok szövődmény és gyógyszerinterakció miatt (a tanulmány sok gyakorlati útmutatást közöl). Az ADHD esetében a stimulánsokkal óvatosan kell bánni, mert sok mellékhatást okoznak. Agitált és agresszív viselkedés esetén clonidin hasznos lehet.

A közlemény a Tourette-szindróma kezeléséről is ír, de különös részletességgel szól a manifeszt nagy pszichiátriai tünetegyüttesek megjelenésekor alkalmazandó gyógyszeres sémákról. Affektív betegségek esetén a SSRI-szerek jók lehetnek. Mániában a lítium használatát a sok szövődmény és interakció nehezíti. Az interakciók és a mellékhatások kérdéséről a szerzők oldalakon át írnak, igen sok olyan részletet és összefüggést említettek meg, amely a mindennapi farmakoterápiás gyakorlat számára sem eléggé ismert. Különösen a görckészség vonatkozásában gyakoriak a szövődmények.

A szerzők szerint tehát a gyógyszeres kezeléshez nagy körültekintés szükséges, a tisztázatlanságok miatt szinte önálló esettanulmányként kell kezelni minden egyes esetet, lépésenként haladva előre a gyógyszerelésben. A betegekkel és hozzátartozóikkal a lehetőségek határáig mindent meg kell beszélni.

[Ref.: A 82, főleg az utóbbi évekből származó és többnyire összefoglaló közleményt idéző, terjedelmes tanulmány a legszívnvonalasabb továbbképző tanulmányok egyike. Még a gyermekpszichiáterek számára is hasznos, de különösen fontos más olyan szakmák képviselőinek, akik az intellektuálisan károsodott betegekkel dolgoznak. A tanulmány voltaképpen magyar nyelvű megjelenést is megérdemelne.]

Buda Béla dr.

Ritka kórképek

A felnőtt morbus Stillje. A visszatérő pharyngitis, ismeretlen eredetű láz és a túlzott hyperferritinaemia differenciáldiagnózisa. Menge, F. és mtsai (Med. Klinik II, III, IV. Zentrum der Inneren Medizin, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt): Dtsch. med. Wschr., 1999, 124, 829.

43 éves nőnek 6 héttel a kórházi felvétele előtt hirtelen megfájdult a toroka jobb oldalt, herpes labialis és száj-candididasis kíséretében. Öt nap múlva jobban lett, és gyógyszer nélkül külföldi útra indult. Két hét múlva újra torokfájása lett jobb oldalt, de már 40 °C feletti lázzal, hidegrázással, arthralgiával és a felső végtagok, a vállak gyengeségével. Két nap után különböző antibiotikumokat szedett eredmény nélkül, és hazajött.

A kórházi felvételekor a bőre sápadt és tele enyhén lazacszínű foltos kiütésekkel, főleg a törzsén. A láza 39 °C. Szimmetrikus arthralgiái voltak a vállövben és a felső végtagokban. Az izomgyengeség miatt a karjait nem tudta a vízszintes fölé emelni. A bal hónaljban 1 cm-es fájdalomlan, elmozdítható nyirokcsomó tapintható.

A fehérvérsejtek száma 35 000, balra tolodott, 90% szegment magvú. A Hb-ja a kezdeti 8,8 g/dl-ről 6,9-re csökkent. A CRP 24,2 mg/dl, a We 43/89 mm, a szérumferritin 5751 µg/l, túlzottan magas. A szérumvas, a transferrin és a transferrin-telődés szintje alacsony. Az összfehérje értéke szabályos, de az alfa-1- és alfa-2-globulin-frakció jelentősen megsaporodott. Az ismételt elvégzett bakteriológiai és virológiai diagnosztika infekciós betegsége nem utalt. Az UH splenomegaliát és kevés kétoldali pleurafolyadékot mutatott.

A differenciáldiagnosztikában szóba jöhető betegségek: granulomatosis (sarcoidosis, m. Crohn), vasculitisek (polyarteriitis nod., Wegener-granulomatosis, TTP, szérumbetegség), infekciók (hepatitis B, Coxsackie, Epstein-Barr, cytomegalia, HIV-vírus, tbc, Borrelia, Streptococcus baktérium), neoplasia (leukaemia, lymphoma), kötőszöveti betegségek (LE, „mixed connective tissue disease”).

Az előbbieket kizárása után a prodromális visszatérő pharyngitis, az arthralgia, láz, exanthema típusos tünet-triász és a labor-kémiai leletek alapján felnőttkori m. Stillt diagnosztizáltak.

Nyolcnapos iv. prednisolon (100 mg/d) után a beteg állapota jelentősen javult, a hőmérséklet és a laborparaméterek rendeződtek. A panaszmentes nő 20 mg/d prednisollal távozott a kórházból.

Eddig kb. 300 felnőttkori m. Stillt írtak le. Átlagéletkoruk 16–35 év. Az etiológiája ismeretlen. Kiválthatja infekció és erős fizikai és/vagy pszichés megterhelés. A klinikai képe igen változatos, specifikus laboratóriumi paraméterei nincsenek, ezért a diagnosztikája nehéz.

A felnőttkori m. Still tünetei és azok gyakorisága: arthralgia 100, láz 97, arthritis 94, torokfájás 92, kiütés 88, myalgia 84, lymphadenopathia 63, splenomegalia 52%. A klinikai-kémiai konstelláció: We-emelkedés 99, leukocytosis, negatív reuma-szerológia 92, neutrophilia 88, transzamináz-emelkedés 73, anaemia 68%.

Fő diagnosztikai kritériumnak tartják a legalább egy hétig elhúzódó 39 °C feletti lázat, arthralgia-arthritis legkevesebb 2 hétig, a negatív reumafaktort és ANA-t, a leukocytosist legalább 80% neutrophillal és az este fellépő, reggel visszafeljődő foltos, lazacszínű kiütéseket. Mellékkritériumok: torokfájás, lymphadenopathia és/vagy splenomegalia, magasabb transzaminázok.

A túlzottan magas szérumferritin-érték oka még tisztázatlan.

Betegünknel a szteroid-kezelés teljes remisszióhoz vezetett, amely 4 hónappal a kórházból való távozása után is fennállt. A jövő dönti el, vajon ez végleges gyógyulást jelent-e.

A kórlefolyás igen különböző. A betegség 25–30%-a magától meggyógyul, 30–50%-a idült alakban zajlik le. A szövődmények (szívelégtelenség, epilepsziás roham, TTP) ritkák.

Kollár Lajos dr.

Szív- és keringési betegségek

Akut coronaria-szindrómák biológiája. Fuster, V., Fayad, Z. A., Badimon, J. J. (Cardiovascular Inst., Mount Sinai Medical Centre, New York, USA): Lancet, 1999, 353 (suppl. II.), 5–9.

Az utóbbi években jelentős eredményeket értek el az akut coronaria-szindrómák patofiziológiájának közelebbi felderítésében, a szerzők ezek eredményeit foglalják össze.

Az American Heart Association Committee on Vascular Lesions kritériumai szerint a plakkprogresszió 5 fázisa van, amelyeket sémás ábrán mutatnak be. Az úgynevezett „vulnerabilis”, IV. és V.a (2. fázis), valamint „komplikált” típusú IV. laesio (4. fázis) meghatározó jellegű akut coronaria-szindrómában (ACS). Annak ellenére, hogy nem okoznak feltétlenül szűkületet, magas lipidtartalmuk és makrofágdependens kémiai sajátágaik alapján rupturára hajlamosak. A IV. típusú laesiót konfluáló sejteltváltozások jellemzik, nagy mennyiségű, sapkával fedett extracelluláris lipiddel és rostokkal, mellyel szemben az V.a-laesióban extracellulárisan az elváltozás magjában található és szintén vékony rostszerű sapka borítja. Mindkét laesiónak ruptura-, majd thrombuskialakulás a következménye, ami VI. típusúnak felel meg.

Az artériás endothelsejtek minimális, de krónikus sérülése jöllehet még fiziológias, de elég gyakran a keringés következménye az artériás ívek mentén és oszlásokban. Emellett lokális nyíróerők, melyek hypertóniában hangsúlyozottabbak minimális endothelsérüléssel vagy diszfunkcióval együtt, lipid- és monocyta- (makrofág-) felhalmozódást váltanak ki; ebben a folyamatban szerepe van a hypercholesterinaemiának, a diabeteses anyagcsere-végtermékeknek, kemikáliáknak, a dohányzásnak, keringő vasoaktív aminoknak, immunkomplexeknek és esetleg infekciónak. A legkorábbi atheroscleroticus laesio, az ún. zsírcsík vagy III. típusú elváltozás a lipoprotein be- és kilépésnek extracelluláris matrix keletkezésében kialakult dinamikus egyensúlynak felel meg. Amennyiben a lipoprotein-beáramlás nagyobb, mint az efflux, vulnerabilis lipidgazdag IV. és V.a típusú plakk keletkezik, ami rupturára hajlamosít.

Az V. és V.a típusú plakkokat egyre jobban vastagodó lipidréteg jellemzi, amit az érmentől extracelluláris matrix különít el, és angiográfiával felismerhető. A rupturában három faktornak van komolyabb szerepe: nyomási feszültség vagy a „sapka elfá-

radása”, az atheromás mag helyzete, nagysága, illetve konzisztenciája, valamint a vérkeringés folyamata. A ruptura nemcsak mechanikus, mivel makrofágok phagocytosist és proteolitikus enzimeket választanak ki (plazminogén-aktivátorok, fém-proteinázok [MMPs], kollagenázok, gelatinázok és stromalysinek), melyek következményeképpen a rostos szerkezetű sapka megreped. Humán monocytoid makrofágok hatására a sapkakollagének degradálódnak, amivel párhuzamosan MMP-1 (intersticiális kollagenáz) és MMP-2 (gelatinolitikus) aktivitás expressziója következik be, ami MMP-inhibitorokkal kivédhető. Néhány MMPs humán coronariaplakkokban és habsejtekben különösképpen aktív a plakk destabilizációjában. A folyamatot emellett endothelialis adhéziós molekulák (VCAM-1), monocyta kemotaktikus fehérje (MCP-1), monocyta kolóniastimuláló faktor (M-CSF) és IL-2 is szabályozzák. A makrofágok ezután elpusztulnak, de az még vitatott, hogy a sejtek apoptosisa váltja-e ki az MMPA-releaset, aminek következtében leválnak a membránból apróbb részek, ami a prokoaguláns aktivitás következménye. A rupturált plakkokban talált egyéb sejtek közül a szöveti hízósejtek proteolitikus enzimeket választanak ki (triptáz és ckmáz), melyek az MMPs-k proenzimatikus formáit aztán aktiválják. A neutrophil sejtek szerepe nem világos, ép plakkokban csak kevés található, és elképzelhető, hogy a ruptura után jelennek meg. A vulnerabilis vagy instabil plakkruptura a plakk geometriájának, majd thrombosisnak a kialakulásával komplikált laesiókban mutatkozik, aminek hirtelen teljes vagy inkomplett elzáródás a következménye, instabil angina vagy egyéb ACS-ek klinikai tüneteivel. A thrombus növekedését emellett ismert lokális és szisztémás faktorok is meghatározzák, például a ruptura nagysága (erosio vagy plakk), a szűkület foka, a plakk lipidtartalma, felszínes vagy reziduális thrombus és vazokonstriktió. A szöveti faktor (TF) kis molekulatömegű fehérje, az extrinsic alvadási kaskádöt indítja el, a véralvadás egyik fő szabályozója. Nagy affinitású komplexet képez a VII/VIIa faktoral; a TF/VIIa-komplex azután a IX. és X. faktorokat aktiválja, aminek thrombingeneráció lesz a követ-

kezménye. Instabil anginás betegek coronaria-atherectomiás mintáiban kifejezett összefüggést találtak a TF és a makrofágok között, ami sejtmediált thrombogenesis mellett szól instabil anginál és ACS-betegekben. Újabb vizsgálatok eredményeképpen rekombináns szöveti faktor inhibitorral (rTFPI) sikerült a lipidgazdag plakkokban a thrombus keletkezését meggátolni; ezzel pedig új terápiás stratégia nyílik meg az ACS megelőzésében.

Egyre inkább valószínű, hogy a keringő monocytáknak és fehérvérsejteknek szerepük van a TF-expresszióban és thrombogenesisben; ezzel kapcsolatos a magas C-reaktív-protein-titer, de szerepe van a hypercholesterinaemiának, catecholamin-felhalmozódásnak, a dohányzásnak és talán az infekciónak is. ACS-betegek harmadában, elsősorban akut hirtelen szívhalálban, nem annyira a kis lipidgazdag plakkruptura, hanem szűk, rostos plakkok felszínes eróziója mutatható ki. Ilyen esetekben a thrombus további sorsát már a hiperkoagulációs állapot határozza meg. A plazmakoleszterin-koncentráció csökkentése statinokkal együtt járt a vér thrombogenitásának a csökkenésével hyperlipidaemiás állapotban. Igaz, hogy az instabil anginát és az akut szívinfarcust a plakk rupturája vagy eróziója váltja ki, egyéb mechanizmusokat is tekintetbe kell venni, amelyek megváltoztatják a szívizom oxigénellátását. A coronariák konstriktója már enyhén károsodott endothelen is létrejön. Ezek szerint a thrombocyta-dependens vazokonstriktiót a szerotonin és a TXA₂ közvetítik, míg a thrombindependens vazokonstriktiót direkt interakció az erek simaizomsejtjei és a fentiek között. Instabil anginában a lipidgazdag plakk relatíve kis fissurája és esetenként felszínes eróziója következtében nemcsak a plakk stuktúrája változik meg, hanem a coronaria-keringés is csökken, aminek angina a következménye. Átmeneti jellegű thromboticus érfaloclúzió a plakk sérülése helyén nyugalmi angina klinikai képében mutatkozik; a keletkező thrombus viszont labilis, az okklúzió időleges, nem tart 10–20 percnél tovább. Emellett vasoaktív szubsztanciák (szerotonin, TXA₂), a thrombin vazokonstriktív effektusa

és az endothel vasodilatator diszfunkciója következtében keletkezett sec. vazokonstriktio fokozza a coronaria keringés csökkenését.

Non-Q szívinfarktusbán a súlyosabb plakk-károsodást perzisztens thrombusokklúzió követ, ami kb. egy óra alatt alakul ki. A betegek negyedrézében viszont idő van kollaterális keringés kialakulására; a spontán thrombolysisnek a vazokonstriktio megszűnésének és a kollaterális keringésnek együttesen fontos szerepe van a Q-szívinfarktus keletkezésének a megállításában, csökkentve a szívizom-ischaemiát. Ha ez az idő egy óránál hosszabb, transmuralis nekrosis lesz a következménye. Hirtelen coronaria-halálban szerepe van a gyorsan progrediáló coronaria-laesionak - következményes thrombusképződésnek, ami kollaterális keringés hiányában ischaemiához és fatális kamrai arhythmiahoz vezet. Thrombocytamikroembolusoknak ugyancsak szerepük van a hirtelen halálban.

A biológiai vezérmotívumok két területre oszthatók: fel kell ismerni a sérült plakkokat és a plakk-stabilizációt. A vulnerabilis plakkokról értékes információt ad az intravasculáris UH, elektronsugár vezérelt tomográfia és angioszkópia; a legígéretesebb viszont az MRI-vizsgálat, amellyel a sérült plakkok felismerhetők.

Humán atheroscleroticus plakkok különböző gyógyszerekkel stabilizálhatók, annak ellenére, hogy a klinikai tünetek javulását nem kísérte a plakk regressziója; megjegyzendő, hogy a szérumkoleszterin-csökkenés nem jár együtt a coronaria-szűkület mérséklődésével, ami egyértelműen azt bizonyítaná, hogy mindez inkább a vulnerabilis plakk-stabilizációnak mint regresszióknak a következménye. Lipidcsökkenés párhuzamos a lipidpool és makrofágdependens MMP-aktivitás csökkenésével. A terápiában a koleszterinszint-csökkentés, HDL-emelkedés és az MMPs-ek neutralizálása a legfontosabb irányelv a plakkruptura-rizikó csökkentésében.

Azokban a betegekben, akikben ez a folyamat nem gátolható meg, a thrombocytagátló és antikoaguláns gyógyszereken kívül bizonyára szerepe lesz a TF-inhibíciónak, ami a jövő feladata. Az is elképzel-

hető, hogy a TF-dependens hiperkoagulációs állapot kis adag rTFPI-vel felfüggeszthető.

Bán András dr.

AT₁-receptorblokkolók hipertóniában és szívelégtelenségben: klinikai tapasztalatok és a jövő útjai. Willenheimer, R. (Department of Cardiology, University Hospital Malmö, S-205 02 Malmö, Sweden): EHJ, 1999, 20, 997-1008.

A cardiovascularis betegségek különböző szövődményeit az ACE-gátlók csökkentik. Az ACE-gátlók a renin-angiotenzin-rendszer központi enzimjét, az angiotenzin konvertáló enzimet (ACE) gátolják. Az angiotenzin-II receptor-antagonisták (AT₁-blokkolók) specifikusabb és hatékonyabb renin-angiotenzin-rendszer-gátlást biztosítanak, mert gátolják a vazokonstriktor angiotenzin-II receptorális kötődését. Az AT₁-antagonisták farmakológiailag különböznek, de a klinikai relevanciák nem ismertek. Az FDA (Food and Drug Administration) hipertóniában az AT₁-receptor-antagonistákat egyenértékűnek tartja a vérnyomáscsökkentés tekintetében. Igaz, szívelégtelenségben egymástól igen különböző eredményeket mutattak az eltérő farmakokinetikájú receptorblokkolók.

A hosszú távú ACE-gátló kezelés során egyesekben a plazma-angiotenzin-II szint a kezelés előtti értékekre tér vissza. Egészségesekben a hatékony ACE-gátlás ellenére terhelés után az angiotenzin-II képződés fokozódik. Az ACE-gátlás melletti angiotenzin-II képződés az alternatív enzimek fokozott aktivitásának következménye. Ilyen enzimek a myocardialis kimáz, a cathepsin G, tripszin. Az ACE-gátlás mellett a szervvédelem (szöveti angiotenzin-II képződés gátlása) nem teljes. Az ACE-gátlók fokozzák a bradikinin szintet. A bradikinin egyrészt káros hatású, mert elősegíti a noradrenalin felszabadulását ischaemiás myocardiumban. Másrészt a bradikinin negatív chronotrop hatása előnyös catecolamin okozta tachycardiában. A bradikinin fokozza az EDRF-(NO-) felszabadulást és így az ACE-gátlók, amelyek a bradikinin-degradációt gátolják, helyreállítják az endothelialis

diszfunkciót. A bradikinin hátrányos vagy éppen előnyös szerepét meghatározni igen nehéz.

Patológiás állapotokban az AT₂-receptorok upregulációját írták le. Az AT₂-receptorok stimulációja bradikinin-dependens mechanizmuson keresztül fokozza az NO-képződést, a bradikinin szint emelkedése nélkül. A szelektív AT₁-receptorantagonisták az AT₁-receptorokat gátolják, az AT₂-t nem. Az AT₂-n érvényesülhet az angiotenzin-II pozitív hatása.

Az angiotenzin-I- és -II-ből angiotenzin (1-7) keletkezik, mely peptid receptorán hatva NO-képződést vált ki.

Klinikai vizsgálatokban az AT-antagonisták hasonló vérnyomáscsökkentést mutattak, mint a diuretikumok, béta-blokkolók, kalciumantagonisták és az ACE-gátlók. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás kialakulásához 4-6 hétre van szükség. Kis dózisú tiazid kombinálásával a hatás fokozható.

Már néhány antagonistá összehasonlító vizsgálata is a rendelkezésünkre áll. Anderson enyhe és közepes súlyos hipertóniában a losartant és a candesartant hasonlította össze. A candesartan 16 mg napi dózisa szignifikánsan magasabb vérnyomáscsökkentést mutatott, mint 50 mg/nap losartan. Más vizsgálatokban a 300 mg irbesartan, 160 mg valsartan volt hatékonyabb 100 mg losartannál. Egy metaanalízis szerint az AT₁-receptor-antagonisták vérnyomáscsökkentő hatása megegyezik.

Az AT₁-blokkoló-kezelés melletti mellékhatások gyakorisága alacsony. A Svéd Egészségügyi Hatóság néhány esetben tapasztalt Quincke-oedemat, vasculitist, bronchospasmust, súlyos pszichiátriai betegséget.

A balkamra-hypertrophia meglete fokozott cardiovascularis rizikót jelent. Dahlöf még nem publikált metaanalízisében, amelyben 245 vizsgálat 5000 betegének adatát dolgozta fel, az ACE-gátlók és az új dihidropiridinek antiproliferatív hatása tűnt ki. Teoretikusan a teljesebb renin-angiotenzin-rendszer blokáddal rendelkező receptor-antagonisták előnyösebb remodelláció-gátló hatásúak lehetnek, mint az előbbi vérnyomáscsökkentők, de ezt az eddigi vizsgálatok nem támasztották alá.

A renin-angiotenzin-rendszerrel közvetlenül interferáló kezelések hy-

pertonia morbiditás-mortalitás-csökkenés eredményessége még nem definiált. Az egyetlen kivétel a CAPP (Captopril Prevention Project) vizsgálat, amelyben a captopril és a tradicionális béta-blokkoló-kezelés azonos hatású volt.

Az AT₁-antagonistákkal több, nagy betegszámú, több éves utánkövetéses vizsgálat van folyamatban hypertonia és szívelégtelenség indikációjában. A LIFE (Losartan in hypertension For End-point reduction) vizsgálatban a losartan és az atenolol hatását tanulmányozták a balkamra-hypertrophia regressziójára, morbiditásra és mortalitásra, 9194 hypertoniás, balkamra-hypertrophiás betegben.

A VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) 14 400, 50 év feletti hypertoniás + még egy card. rizikófaktorral bíró betegben a valsartan amlodipinnel hasonlítják össze. A primer végpont a cardialis mortalitás. A szekunder végpontok a szívelégtelenség és a myocardialis infarctus hospitalizációja.

A SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in Elderly) tanulmányban a candesartan idős hypertoniások (70–89 év) kezelésére alkalmazzák. A vizsgálat célja a cardiovascularis események előfordulásának és a kognitív funkció javulásának és az életminőség változásának felmérése.

A bal kamrai szisztolés diszfunkció szívelégtelenség jeleivel vagy nélkül gyakori állapot. Egy skót populációs tanulmány alapján a 25–74 év közöttiek 8%-ának bal kamrai ejeció frakciója 35% alatti. Az Európai Kardiológus Társaság ajánlása szerint bal kamrai szisztolés diszfunkcióban az elsőként választandó kezelést az ACE-gátlók jelentik. Szívelégtelenségben az ACE-gátlók morbiditást és a mortalitást csökkentő hatása ellenére a betegek kevesebb mint 30%-a részesül a terápiában. A lehetséges okok egy részét bizonyos mellékhatások (veseelégtelenség, első dózis hypotonia) gyakoribb előfordulásával magyarázzák.

Az AT₁-antagonisták kiváló mellékhatásprofilja további előnyöket nyújthat. Az ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly) vizsgálatban a losartan 46%-kal csökkentette a szívelégtelenségben szenvedők elhalálását a captoprilkezeléshez viszonyítva. Az összhospitalizáció alacsonyabb volt az antagonistákkal keze-

lés mellett. Az ELITE-I elsődleges végpontja a vesefunkció változása volt, amelyet a két kezelés egyformán befolyásolt.

A RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) vizsgálatban a candesartan-kezelést a vizsgálat 43. hetében fel kellett függeszteni, mert az antagonistákkal terápia mellett a cardiovascularis események száma és az elhalálozás magasabb volt, mint az enalapril szedőkben, illetve a kombinációs kezelés mellett. Az ELITE és a RESOLVD eredményei ellentmondóak. Hogy van-e különbség szívelégtelenségben az egyes gyógyszerek között, a következő évek vizsgálatai tárják majd fel.

Az ELITE-II-ben primer végpontként a mortalitást határozzák meg losartan és captopril alkalmazása mellett. A CHARM (Candesartan cilexetil in HeArt failure Reduction in Mortality and morbidity) vizsgálat három részből áll: a candesartan vs. placebo összehasonlítása ACE-gátló intolerancia esetén, candesartan alkalmazása ACE-gátló mellett, candesartan alkalmazása 40% feletti ejeció frakciójú betegekben.

A Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) vizsgálatban 5250 az ACE-gátló és vasartan-kombináció eredményességét határozzák meg. Az OPTIMAAL (Optimal Trial In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) és a VALIANT vizsgálatban myocardialis infarctusos betegekben a captopril losartannal, illetve valsartannal hasonlítják össze.

Az AT₁-receptorblokkolók egy új hatásmechanizmusú gyógyszer családot képviselnek. Hatékonyságuk legalább ekvivalens az elsővonalbeli antihypertensívumokkal, tolerálhatóságukban kiemelkednek. Vajon felválthatják-e a ma alkalmazott gyógyszereket a különböző cardiovascularis betegségekben, azt a közeljövő eredményei alapján mondhatjuk majd meg.

Együd Ferenc dr.

Diabetes mellitus és congestív szívelégtelenség. Ryden, L. (FESC. Department of Cardiology, Karolinska Sjukhuset, S-171 76 Stockholm, Svédország): EHJ, 1999, 20, 789–795.

A diabetes mellitus (főleg a 2. típus) előfordulása progresszíven emelkedik. A faktorok, amelyek a növekvő prevalenciát eredményezik: a populáció elöregedése, a testtömeg emelkedése és a csökkent fizikai aktivitás. A 2. típusú diabetesben az atherosclerosis szövödményei igen gyakran már a diagnózis felállításakor is jelen vannak. Például a svéd coronaria-örökben felvett infarctusos betegek több mint 20%-áról derül ki diabetesese.

A Framingham study volt az első epidemiológiai tanulmány, amely demonstrálta, hogy a krónikus szívelégtelenség rizikója diabetes mellitusban fokozódik. Nem diabeteses férfiakban, illetve nőkben a rizikó 4–8-szoros volt.

Az ACE-gátlókkal végzett szívelégtelenség-vizsgálatok adatokkal szolgálták a diabetes gyakoriságáról, bár ezek a tanulmányok szelektált beteganyagot tartottak. A CONSENSUS-ban 23%, a SOLVD-ban 25%, az ATLAS-ban 20% volt a diabetes gyakorisága.

A NETWORK-ben, ami a leginkább reprezentálta a szívelégtelen betegek populációját, az előfordulás 10%-os volt. A RESOLVD vizsgálatban randomizáláskor a vércukorszintet is meghatározták. A diabetes-prevalencia 27%-os volt. A diabetes új diagnosztikai kritériumait figyelembe véve már 35%-osnak adódott. A különböző szívelégtelenség-vizsgálatokban megfigyelt eltérő értékeket a fő faktorok hatásával (életkor, etiológia, szívelégtelenség súlyossága, diabetes mellitus definíciója) magyarázhatjuk.

A diabetes a congestív szívelégtelenség kialakulásának független rizikófaktora. A két betegség egyidejű jelenlétekor a prognózis rosszabb, mint csak diabetes esetében. A szívelégtelenségben fokozott adreneregrendszert növeli a szabad zsírsav-oxidációt, csökkenti a glükóz-oxidációt, 2. típusú diabetesre precipitál.

A diabetes specifikus myocardiumbetegséget *Lundback* nyomán diabeteses cardiomyopathiának nevezzük. A főbb morfológiai jellemzők: myocytá hypertrophia, interstitialis fibrosis, PAS-pozitív termékek és intramyocardialis microangiopathia: csak diabetesre jellemző laesiók nincsenek, ami arra utal, hogy a diabeteses cardiomyopathia oka funkcionális vagy biokémiai szinten határozható meg.

Funkcionális szinten diasztolés diszfunkciót és csökkent myocardialis áramlási reserve-et (endothelialis dysfunctio) találunk. A diabeteses myocardialis dysfunctio kialakulásában a metabolikus faktorok alapvető jelentőségűek. Az emelkedett szabad zsírsavak gátolják a glükózzanszportot és metabolizmust. A glikolízis csökkent, a glikogénszintézis stimulált. A károsodott glükóz-oxidáció laktát-akkumulációhoz vezet, amely tovább serkenti a szabad zsírsavak degradációját.

Diabeteses betegekben a cardialis autonóm funkciózavar magasabb szívfrekvenciával jár. A tachycardia fokozza a myocardium oxigénigényét, csökken az átáramlási idő, rövidül a diasztolé. Diabeteses szívelégtelenségben szenvedőkben fokozott a hirtelen halál rizikója. Szívelégtelenségben a diuretikumok az alapterápia részét képezik. A hypertoniás populáción bizonyított preventív hatásuk, diabetezzel szövődött szívelégtelenségben kérdéses. A diuretikumok közül javasolható a glükóz-metabolizmust kevésbé befolyásoló típusok választása.

A CONSENSUS vizsgálat óta az ACE-gátlók jótékony szerepe szív-

elégtelenségben megalapozottabbá vált. Az ATLAS vizsgálatban a magas (32,5–35 mg) és az alacsony (2,5–5 mg) napi dózisu lisinopril ACE-gátló hatását tanulmányozták, 45 hónapon keresztül NYHA-II–IV. stádiumú betegekben. A teljes 3164 betegből 611-en diabetesesek voltak. A mortalitás a diabeteses csoportban magasabb volt. A mortalitási rizikócsökkenés ACE-gátló alkalmazására jelentősebben csökkent a diabetesesek között (14% vs. 6%). A SAVE vizsgálatban postmyocardialis beteget captoprillal kezeltek. Az alcsoport-analízis szerint a captopril hasonló mértékben javította az életkilátásokat a diabeteses és a nem diabeteses csoportban. A GISSI-III-ban acut myocardialis infarctusban alkalmazták a hosszú hatású lisinopril. Hat hét után a diabeteses mortalitás a lisinopril csoportban 9% vs. 12% kontroll volt. A lisinopril előnyös hatása 6 hónapon át megmaradt. Az ACE-gátlók javítják az inzulin-szenzitivitást, néhány vizsgálatban hypoglycaemiás történéseket írtak le. Ajánlott ezért az ACE-gátló-terápia bevezetésekor diabeteses betegekben a vércukorszint monitorozása.

A béta-blokkolók előnyös hatása myocardialis infarctusban összefügg a szabad zsírsav akkumulációjának csökkentésével és a myocardialis glükóz-utilisatio javulásával. Emellett a béta-blokkolók csökkentik a szívfrekvenciát. Jelenleg specifikusan diabeteses betegekben béta-blokkolóval indított vizsgálat nincsen, de a carvedilollal végzett szívelégtelenség-vizsgálatokban diabeteseseket is kezeltek jó eredménnyel.

A metabolikus anyagcserezavar helyreállítására alkalmazható a dikloroacetát, amely stimulálja a glükóz-oxidációt és gátolja a szabad zsírsavak metabolizmusát. A DIGAMI vizsgálatban a multidózisu subcutan inzulinkezelés javította a myocardialis infarctuson átesett diabeteses betegek prognózisát.

A szívelégtelenség és a diabetes önállóan is komoly népegészségügyi probléma. A két betegség együttes előfordulásakor bevetendő kezelési stratégia részleteiben még nem kidolgozott. A betegek száma viszont ugrásszerűen emelkedik.

Együd Ferenc dr.

Fekete Ferenc: Erekción zavarok

A szerző jelen könyvében összefoglalja a legutóbbi évek nemzetközi kutatásainak eredményeit, közreadja a feltárt ismereteket és lehetőségeket az erekción zavarok vizsgálatával és kezelésével kapcsolatban. A könyv egyes fejezetei a legújabb élettani és biokémiai ismeretek mellett az erekción zavarok elfogadott diagnosztikájával és kezelésével foglalkoznak. A mellékletben a gyakorló orvosok számára a mindennapi gyógyítást segítő, jól használható összefoglalók találhatók.

Ár: 1690,- Ft

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva hétfőtől csütörtökig 9 és 17 óra között,
pénteken 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiadó@mail.matav.hu



Springer

Tisztelt Olvasó!

Felhívjuk figyelmét arra, hogy Orvosi Hetilap előfizetése hamarosan lejár.

Hogy a megújítást a lehető legegyszerűbbé tegyük, az elkövetkezendő hetekben a folyóiratban és külön postával is tájékoztatjuk a 2000. évre vonatkozó előfizetés lehetőségeiről. Hamarosan kézhez kapja számlánkat és a befizetési csekket, és Önnek nincs más dolga, mint az esedékes összeget befizetni a csekken vagy az előfizetési díjat a számlán szereplő bankszámlánkra utalni.

A 2000. évre vonatkozó előfizetési díjak belföldre:

egy évre	14 000,- Ft,
fél évre	8 000,- Ft,
negyedévre	4 500,- Ft,
egy hónapra	1 800,- Ft.
Az egyes számok ára: 440,- Ft.	

Éves előfizetési díj külföldre a csomagolási és postaköltséggel együtt 330 DM.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 1999. augusztus 1. augusztus 31. között törzkönyvezett gyógyszerekészítmények

Készítmény neve	Forg. hoz. engedély tulajdonos	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás/ATC
		neve	mennyisége	
Glükóz 5% „Bieffe” infúzió, 50 ml	Baxter Hungary Kft.	glucosum	5%	parenteralis táplálásra
Glükóz 5% „Bieffe” infúzió, 100 ml	Baxter Hungary Kft.	glucosum	5%	parenteralis táplálásra
Glükóz 5% „Bieffe” infúzió, 250 ml	Baxter Hungary Kft.	glucosum	5%	parenteralis táplálásra
Glükóz 5% „Bieffe” infúzió, 500 ml	Baxter Hungary Kft.	glucosum	5%	parenteralis táplálásra
Glükóz 5% „Bieffe” infúzió, 1000 ml	Baxter Hungary Kft.	glucosum	5%	parenteralis táplálásra
Mannitol 10% „Bieffe” infúzió, 250 ml	Baxter Hungary Kft.	mannitolum	25 g/250 ml	diurézist okozó oldat
Mannitol 10% „Bieffe” infúzió, 500 ml	Baxter Hungary Kft.	mannitolum	50 g/500 ml	diurézist okozó oldat
Mannitol 10% „Bieffe” infúzió, 1000 ml	Baxter Hungary Kft.	mannitolum	100 g/1000 ml	diurézist okozó oldat
Mannitol 20% „Bieffe” infúzió, 250 ml	Baxter Hungary Kft.	mannitolum	50 g/250 ml	diurézist okozó oldat
Mannitol 20% „Bieffe” infúzió, 500 ml	Baxter Hungary Kft.	mannitolum	100 g/500 ml	diurézist okozó oldat
Mannitol 20% „Bieffe” infúzió, 1000 ml	Baxter Hungary Kft.	mannitolum	200 g/1000 ml	diurézist okozó oldat
Diprivan 1% infúzió	Zeneca	propofolium	10 mg/ml	érzéstelenítő szer
Natrium-klorid 0,9% „Bieffe” infúzió, 50 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum	0,9%	elektrolit-infúzió
Natrium-klorid 0,9% „Bieffe” infúzió, 100 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum	0,9%	elektrolit-infúzió
Natrium-klorid 0,9% „Bieffe” infúzió, 250 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum	0,9%	elektrolit-infúzió
Natrium-klorid 0,9% „Bieffe” infúzió, 500 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum	0,9%	elektrolit-infúzió
Natrium-klorid 0,9% „Bieffe” infúzió, 1000 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum	0,9%	elektrolit-infúzió
Ringer „Bieffe” infúzió, 250 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum calcium chloratum kalium chloratum	8,6 g/1000 ml 0,3 g/1000 ml 0,3 g/1000 ml	elektrolit-infúzió
Ringer „Bieffe” infúzió, 500 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum calcium chloratum kalium chloratum	8,6 g/1000 ml 0,3 g/1000 ml 0,3 g/1000 ml	elektrolit-infúzió
Ringer „Bieffe” infúzió, 1000 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum calcium chloratum kalium chloratum	8,6 g/1000 ml 0,3 g/1000 ml 0,3 g/1000 ml	elektrolit-infúzió
Ringer-laktát „Bieffe” infúzió, 250 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum calcium chloratum kalium chloratum natrium lacticum	6 g/1000 ml 0,2 g/1000 ml 0,4 g/1000 ml 3,2 g/1000 ml	elektrolit-infúzió
Ringer-laktát „Bieffe” infúzió, 500 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum calcium chloratum kalium chloratum natrium lacticum	6 g/1000 ml 0,2 g/1000 ml 0,4 g/1000 ml 3,2 g/1000 ml	elektrolit-infúzió
Ringer-laktát „Bieffe” infúzió, 1000 ml	Baxter Hungary Kft.	natrium chloratum calcium chloratum kalium chloratum natrium lacticum	6 g/1000 ml 0,2 g/1000 ml 0,4 g/1000 ml 3,2 g/1000 ml	elektrolit-infúzió
biBag hemodializáló oldat, 650 g	Fresenius Medical Care	natrium	650 g	hemodializáló oldat
biBag hemodializáló oldat, 950 g	Fresenius Medical Care	natrium	950 g	hemodializáló oldat
CAPD 2 Stay Safe peritonealis dializáló oldat, 2000 ml	Fresenius Medical Care	natrium chloratum natrium lacticum calc. chlor. dihydricum magn. chlo. hexahydricum glucosum monohydricum	5,786 g/1000 ml 3,924 g/1000 ml 0,2573 g/1000 ml 0,1017 g/1000 ml 16,5 g/1000 ml	peritonealis dializáló oldat

Készítmény neve	Forg. hoz. engedély tulajdonos	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás/ATC
		neve	menyisége	
CAPD 2 Stay Safe peritonealis dializáló oldat, 2500 ml	Fresenius Medical Care	natrium chloratum natrium lacticum calc. chlor. dihydricum magn. chlo. hexahydricum glucosum monohydricum	5,786 g/1000 ml 3,924 g/1000 ml 0,2573 g/1000 ml 0,1017 g/1000 ml 46,75 g/1000 ml	peritonealis dializáló oldat
CAPD 3 Stay Safe peritonealis dializáló oldat, 2000 ml	Fresenius Medical Care	natrium chloratum natrium lacticum calc. chlor. dihydricum magn. chlo. hexahydricum glucosum monohydricum	5,786 g/1000 ml 3,924 g/1000 ml 0,2573 g/1000 ml 0,1017 g/1000 ml 46,75 g/1000 ml	peritonealis dializáló oldat
CAPD 3 Stay Safe peritonealis dializáló oldat, 2500 ml	Fresenius Medical Care	natrium chloratum natrium lacticum calc. chlor. dihydricum magn. chlo. hexahydricum glucosum monohydricum	5,786 g/1000 ml 3,924 g/1000 ml 0,2573 g/1000 ml 0,1017 g/1000 ml 46,75 g/1000 ml	peritonealis dializáló oldat
CAPD 4 Stay Safe peritonealis dializáló oldat, 2000 ml	Fresenius Medical Care	natrium chloratum natrium lacticum calc. chlor. dihydricum magn. chlo. hexahydricum glucosum monohydricum	5,786 g/1000 ml 3,924 g/1000 ml 0,2573 g/1000 ml 0,1017 g/1000 ml 46,75 g/1000 ml	peritonealis dializáló oldat
CAPD 4 Stay Safe peritonealis dializáló oldat, 2500 ml	Fresenius Medical Care	natrium chloratum natrium lacticum calc. chlor. dihydricum magn. chlo. hexahydricum glucosum monohydricum	5,786 g/1000 ml 3,924 g/1000 ml 0,2573 g/1000 ml 0,1017 g/1000 ml 46,75 g/1000 ml	peritonealis dializáló oldat
Activelle filmtabletta	Novo	oestradiolum norethisteronum aceticum	1 mg 0,5 mg	nőgyógyászati készítmény
Etifuryl 200 mg retard kapszula	Ethypharm	naftidrofurylum oxalicum	200 mg	perifériás értágító
Bronchopront cseppek	MACK	ambroxolium chloratum	7,5 mg	nyákkoldó
Salsol A oldószer injekcióhoz, 10 ml	Human	natrium chloratum	90 mg/10 ml	oldó- és hígítószer
Renicin 150 mg filmtabletta	LEK	roxithromycinum	150 mg	antibiotikum
Renicin 300 mg filmtabletta	LEK	roxithromycinum	300 mg	antibiotikum
Ibu-MTT 800 retard tableta	Acis-Pharma	ibuprofenum	800 mg	gyulladásgátló szer
Acyclostad krém	Stada	acyclovirum	50 mg/1 g	lokális antivirális készítmény
Acyclovir Stada krém	Stada	acyclovirum	50 mg/1 g	lokális antivirális gyógyszer
Acyclovir 200 Stada tableta	Stada	acyclovirum	200 mg	belsőleges antivirális készítmény
Acyclovir 400 Stada tableta	Stada	acyclovirum	400 mg	belsőleges antivirális készítmény
Acyclovir 800 Stada tableta	Stada	acyclovirum	800 mg	belsőleges antivirális készítmény
Periplasmal-3,5% glükózzal	Braun	Elektrolitok + glucosum	-	parenterális táplálásra
Apo-Nifed 10 mg retard filmtabletta	Apotex	nifedipinum	10 mg	kalcium-antagonista
Apo-Nifed 20 mg retard filmtabletta	Apotex	nifedipinum	20 mg	kalcium-antagonista
Klacid 250 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz	ABBOTT	clarithromycinum	250 mg	makrolid antibiotikum
Tri-Minulet draszté (barna színű)	Wyeth Lederle	gestodenum aethyloestradiolum	0,07 mg 0,04 mg	nőgyógyászati készítmény
Tri-Minulet draszté (bézs színű)	Wyeth Lederle	gestodenum aethyloestradiolum	0,05 mg 0,03 mg	nőgyógyászati készítmény
Tri-Minulet draszté (fehér színű)	Wyeth Lederle	gestodenum aethyloestradiolum	0,10 mg 0,03 mg	nőgyógyászati készítmény
Pulmicort 0,125 mg/ml szuszpenzió porlasztásra	Astra	budesonidum	0,125 mg/ml	asztma elleni szer
Pulmicort 0,25 mg/ml szuszpenzió porlasztásra	Astra	budesonidum	0,25 mg/ml	asztma elleni szer
Pulmicort 0,50 mg/ml szuszpenzió porlasztásra	Astra	budesonidum	0,5 mg/ml	asztma elleni szer

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetése után – kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné OGYI Törzskönyvező Osztály
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

Soha többé...

... nem tudjuk a világhírű General Electric cég hordozható ultrahangkészülékét ilyen kedvező áron szállítani Önnek. Akció 1999. november 30-ig!!!



Működési módok: B, M, B/B, B/M

Vizsgálófejek: elektronikus konvex és lineáris

Képernyő: 17 cm. átmérő

Mérések: távolság, felszín, terület, idő, sebesség, pulzusfrekvencia

Számítások: szülészet, terhességi idő, magzatsúly, csípőízület, térfogat

Adatbevitel: lemosható, lehajtható kezelőfelület

Archiválás: videoprinter, videorekorder

Vizsgálófej opciók:

3,5 MHz konvex

5,0 MHz konvex

7,5 MHz lineáris

5,0 MHz lineáris

6,5 MHz endokavitális

3,5 MHz mikrokonvex (kardio)

Második vizsgálófej csatlakozó: opció

Súly: 9,8 kg.

Garancia: egy év


Szállítás: 4-6 hét

Gyártó: General Electric (USA)

Logiq 100 alapkészülék + 3,5 MHz hasi vizsgálófej
~~3.500.000,- Ft~~ helyett

2.500.000,-Ft

MEDICARE Kft. 1023 BUDAPEST, Ürömi u. 56. Tel.: 335-0956, 335-0957

 GE Ultrahang (GE Medical Systems készülékcsalád) magyarországi forgalmazó

HÍREK

A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága 1999. november 25-én 14 órai kezdettel tudományos ülést rendez.

Helye: a kórház előadóterme

(Bp. XII., Diósárok u. 1.)

Program: ACE-gátlók alkalmazása a kardiológiában.

Üléselnök: Prof. Dr. Jánosi András

Meghívó

„Quo vadis gyermekorvosi alapelállítás?”

a **Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete** 1999. november 26–27-én V. szakmapolitikai konferenciáját rendezi Budapesten, a FLAMENCO Szállodában (1113 Budapest, Tas vezér u. 7.).

Szakmai információ: dr. Kádár Ferenc, dr. Kálmán Mihály, dr. Dolowschiák Annamária, dr. Póta György HGYE:

1136 Budapest, Tátra u. 48–52.

Tel./fax: 330-0900

E-mail: hgye@mail.datanet.hu

A konferencia szervezője: Palánta Bt., Török Katalin, 1136 Budapest, Tátra u. 3., tel./fax: 320-5399

E-mail: palanta@mail.datanet.hu

XIII. ker. Csanády u. elején 1 szoba + hall, 40 m²-es, teljesen felújított lakás orvosi rendelőnek kiadó. Tel.: 329-4433.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000,- Ft). Karbantartással csak 30 000,- Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziókat. (1) 256-7076, (20) 9686-373, (1) 418-0270, (20) 9524-536

Másfél éves, megkímélt, hordozható, kétféjes (hasi, hüvelyi) ultrahang eladó. Telefon (üzenet): 06/20/954-6304 egész nap.

Toshiba ultrahangkészülék 3.5 Mhz-es lineáris fejjel eladó.

Tel./fax: 370-0118, dr. Kiss Gabriella.

XII., Istenhegyi úton, diplomata-negyedben, rendelőnek is alkalmas 59 m²-es, 2 szobás lakás eladó, kiváló közlekedéssel. Tel.: 351-5753

Az NJSZT Orvosbiológiai Szakosztály Szemináriuma 1999. november 11-én csütörtökön 15 órakor az NJSZT Titkárság előadótermében kerül megrendezésre.

Cím: Budapest, V. ker. Báthori u. 16.
Téma:

1. A 2000 év – probléma és az orvosi műszerek (Bolváry Gedeon, ORKI)
2. Új módszerek a hirtelen halálra vezető aritmiák feltételeinek kimutatásában (Sándor György, MTA MFA).

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Fővárosi Madarász utcai Gyermek-kórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet *röntgen-szakorvos számára UH képzettséggel.*

Kiemelt bérezés. Nyugdíjas, esetleg részállásban történő alkalmazása is lehetséges.

A pályázatokat kérjük dr. Ujváry Marianne röntgenosztály-vezető főorvos, 1131 Budapest, Madarász u. 22–24. sz. címére megküldeni.

A Zirc Városi Erzsébet Kórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet a *Szülészeti Osztályán megüresedett segedorvosi állásra.*

Az állás azonnal betölthető.

Pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani.

Belvárosi gyógycentrum keres reumatológus vagy ortopéd szakorvost magánpraxis végzésére.

Tel.: 06-20/9237-226.

A Lege Artis Medicinae általános profilú orvostudományi folyóirat orvos munkatársat keres főállású, teljes munkaidős elfoglaltságot jelentő orvos szerkesztői feladatkörre.

Jelentkezni levélben vagy faxon lehet rövid önéletrajz csatolásával: *Literatura Medica* Kiadó, Budapest, Pf. 603. Fax: 316-9600.

A MÁV Kórház Budapest (1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.) *IV. sz. Belgyógyászati Osztályára* felvételt hirdet *1 fő kardiológus vagy belgyógyász vagy aneszteziológiai szakorvos képe- sítéssel rendelkező orvosi munkatárs részére, az állás azonnal betölthető.* Jelentkezés: *IV. sz. Belgyógyászati Osztályon* dr. Szabóki Ferenc osztály- vezető főorvosnál (telefon: 269-5656).

Zirc Város Önkormányzata pályázatot hirdet a **zirci II. sz. felnőtt háziorvosi szolgálat orvosi állásának** betöltésére jelenleg közalkalmazotti jogviszonyban, a későbbiekben esetleg vállalkozói formában.

Pályázati feltételek:

– házi orvosi szakvizsga

– 2. szakvizsga előnyt jelent

Pályázathoz mellékelni kell:

– szakmai önéletrajzot,

– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt,

– iskolai végzettséget igazoló diploma és szakorvosi végzettséget igazoló oklevél másolatot.

Bérezés: a Kjt. szerint.

Lakást biztosítani nem tudunk.

Pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben való megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázatot Zirc Város Polgármesteréhez (8420 Zirc, Március 15. tér 1., tel.: 88/414-475) kell benyújtani.

Kemenesaljai Egyesített Kórház (9500 Celldömölk, Nagy Sándor tér 3.) orvos igazgatója pályázatot hirdet *1 fő anaesthesiológus és intenzív terápiás szakorvos részére.*

Pályázati feltételek: szakképesítés, szakképesítés előtt állónak is.

Juttatások, egyéb információk: az állás azonnal betölthető, emelt bérezés, lakást biztosítunk.

Rakonczai Ervin dr.
orvos igazgató

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet (6900 Makó, Kórház u. 2.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet az intenzív osztályra aneszteziológus szakorvos részére.

Pályázati feltétel:

- általános orvosi diploma,
- aneszteziológiai szakvizsga.

Pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- orvosi diploma,
- szakvizsga igazolás,

- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,

- OONY, MOK tagsági igazolvány másolata.

Bérezés megegyezés szerint.

Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István főigazgató főorvos,
tel.: 62/210-117.

A Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet főigazgató főorvosa (Buda-

pest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *Fejlesztésneurológiai és Neurohabilitációs Osztályra 1 fő gyermekgyógyász szakorvosi* állás betöltésére, azonnali belépéssel.

Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. Tudományos munka végzésére lehetőség van, Ph. d akkreditációs hely.

Szöbéli felvilágosítást ad: Dr. Katona Ferenc osztályvezető főorvos úr, a 395-4922/183-as telefonszámon.

OH-QUIZ

A XCI. sorozat megoldásai:

1 : A, 2 : A, 3 : A, 4 : C, 5 : A, 6 : A, 7 : B, 8 : D, 9 : D, 10 : B

Indoklások:

XCI/1. A. Idős férfiakban a prostatahypertrophia olyan nagy gyakorisággal fordul elő, hogy veseelégtelenség esetén először mindig erre kell gondolni. A vizelet elfolyási akadály miatt a tágult és fokozott nyomás alá kerülő húgyutakban a pangás a vesére is átterjed és veseelégtelenséget okozhat. A normális vizeletlelet (haematuria, pyuria, proteinuria hiánya!) révén kizárható a nephritis. A jelen esetben a tubularis necrosis az anamnesztikus adatok alapján (nem volt műtét, nem kapott nephrotoxicus szert) elvethető. A vese ultrahangvizsgálata jól demonstrálja a tágult kehelyrendszert.

XCI/2. A. A betegnek valószínűleg kalcium-oxalát köve van. Ez a leggyakoribb típus, pozitív kőárnyékot ad. Az urát kövek nem adnak pozitív kőárnyékot, a xantin kövek sem - ez utóbbiak igen ritkán fordulnak elő. Cystin kövek is mindössze 1%-ban találhatók, és főleg fiatalabb egyéneknél. Ilyen gyanú esetén, ha nem történt meg a kő analízise, cystinuria kizárása javasolt.

XCI/3. A. A membranous nephropathia a leggyakoribb oka a nephrosis szindrómának. Jellemző, hogy hiányoznak a glomerularis gyulladásra utaló jelek, a vizeletüledékben alig találhatók sejtes elemek. Akár a post-streptococcalis, akár az SLE nephritisben haematuria észlelhető és az alapbetegség szisztémás tünetei is utalhatnak a diagnózisra. Általában amyloidosisban is megtalálhatók egyéb szerv-manifestációk (neuropathia, cardialis érintettség). Jelen esetben a diabetes mellitus is kizárható.

XCI/4. C. Myeloma multiplex a legvalószínűbb diagnózis: erre utal a fokozott vvt. süllyedés, a szérumkalcium-szint emelkedés, a hátfájdalom. Veseelégtelenséget a felsorolt egyéb kórfolyamatok is okozhatnak, azonban egyik sem jár hypercalcaemiával.

XCI/5. A. Nem kétséges, hogy poststreptococcalis nephritisről van szó. (Megelőző infekció, AST-emelkedés, complementszint-csökkenés!) Az SLE egyéb tünetekkel és ANA pozitivitással is jár, a Goodpasture-szindróma serologiai markere a glomerulus basal membrantest. Penicillin-érzékenység ritkán vezet nephritishez, ami inkább interstitialis reakció, eosinophiliával.

XCI/6. A. A betegnek haemolyticus uraemiás szindrómája van. Ez consumptiós thrombocytopeniával és akut veseelégtelenséggel jár, postpartum fordul elő. A schistocyták jelzik a betegség microangiopathiás természetét, ami az anaemiát magyarázza. Bacterialis infekció lehet a háttérben. Az ANA-negativitás SLE ellen szól, az ITP nem jár veseelégtelenséggel.

XCI/7. B. Akut bacterialis peritonitis 10-20%-ában fordul elő krónikusan ambuláns peritonealis dialízis kezelésben. A bőr staphylococcus flórájából származhat a kórokozó. Az urémiás peritonitis ritka.

XCI/8. B. Sickle cell betegségben vesemedence és a -papilla felszínén levő erekből származik a haematuria. A vesetumor, a vena renalis thrombosis, nephrolithiasis egyéb tünetekkel, illetve fájdalommal is jár.

XCI/9. D. A gyermekkori nephrosis szindróma hátterében legtöbbször „minimal change betegség” áll. Fénymikroszkóposan nem látható elváltozás, elektronmikroszkóp az epithel sejtek lábnyúlványainak fúzióját mutatja. Jó a prognóza, corticosteroidra remissio következik be, azonban az esetek 10%-ában progresszív lehet a vesebetegség.

XCI/10. B. Goodpasture-szindróma okozhatja a leírt klinikai képet. Ezt igazolja a glomerulus basal membrantest. Wegener-granulomatosis hasonló tünetegyüttest okozhat, azonban az ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antitest) pozitivitással jár. Az SLE pedig a klinikai kritériumok és ANA (antinuclearis antitest) hiánya alapján zárható ki.

Instrukció: minden kérdés esetén az öt (vagy négy) válasz közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

- XCII/1. Az alábbiak közül melyik sejtpopuláció felelős a cytokinek termeléséért?
 A. B-lymphocyták
 B. eosinophil sejtek
 C. neutrophil granulocyták
 D. T-lymphocyták, macrophagok
- XCII/2. Melyik kórkép jár IgG szint csökkenéssel, *KIVÉVE*:
 A. Bruton-féle agammaglobulinaemia
 B. Di George-szindróma
 C. Szelektív IgA hiány
 D. Wiskott-Aldrich-szindróma
 E. „common variable” immundeficiencia
- XCII/3. Az urticariára jellemző vonások, *KIVÉVE*:
 A. mindig igen tartósan fennálló az elváltozás
 B. viszket
 C. dermatografizmussal jár
 D. körülírt laesio
- XCII/4. Az urticaria, illetve az angiooedema kezelésére alkalmazható, *KIVÉVE*:
 A. androgen (Danasol)
 B. alpha-adrenerg szerek
 C. a provokáló ágens kerülése
 D. az alapbetegség kezelése
 E. H₁-receptor-blokkoló
- XCII/5. Az L-triptofán-eosinophilia-myalgia szindrómára jellemző, *KIVÉVE*:
 A. progressziót mutathat, sclerodermaszerű bőrelváltozások alakulhatnak ki
 B. arthritis
 C. myalgia
 D. eosinophilia
 E. fáradékonyság
- XCII/6. Szelektív IgA hiány társulhat a következő kórképekhez, *KIVÉVE*:
 A. ataxia teleangiectasia
 B. Nezelof-szindróma
 C. IgG alosztály deficiencia
 D. atopiás betegségek
 E. autoimmun kórképek
- XCII/7. IgE-mediálta túlérzékenység szerepel a következő reakciókban, *KIVÉVE*:
 A. B-típusú inzulinrezisztencia
 B. chymotripszin-anaphylaxis
 C. latex túlérzékenység
 D. rovarcsípésre bekövetkező szisztémás reakció
- XCII/8. Egy 30 éves, nem terhes nő gyakori vizelési ingerről, dysuriáról panaszkodik, láztalan. Vizeletből Klebsiella pneumoniae nőtt ki. Haemocultura negatív. Mi a *legvalószínűbb* diagnózis?
 A. Cystitis
 B. Vaginitis
 C. Urethritis
 D. Pyelonephritis acuta
- XCII/9. Epilepszia miatt négy hónapja diphedant szedő 30 éves nőbeteg 2 hete fennálló 38 °C lázzal került orvoshoz. Fizikális lelete normális. Vizelet, vérékép, mellkasrtg. negatív. Mi a következő lépés?
 A. Kórházi felvétel toxikus sokk-szindróma (TSS) gyanúja miatt
 B. Acetaminofen adása
 C. Occult uroinfekciót feltételezve antibiotikus kezelést kezdeni
 D. Kihagyni a diphedant, és felírni egy másik antiepileptikumot
- XCII/10. HIV-fertőzött, 24 éves nő kétnapos lázzal, köhögéssel kerül orvoshoz. A mellkas rtg.-vizsgálat jobb tüdőben infiltrátumot mutat. Két héttel korábban a beteg CD4+ T-sejt száma 580/μl volt. A köpet Gram-festése fehérvérsejteket, laphámsejteket, kevert baktériumflórát mutat. *Legvalószínűbb* diagnózis:
 A. Streptococcus pneumonia
 B. Pneumocystis carinii fertőzés
 C. Cytomegalovirus (CMV) infekció
 D. Mycobacterium avium-intracellulare
 E. Syphilis

A megfjtések beküldési határideje 1999. november 15.

(A megfjtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 94. 1327)

A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.

A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét következő havi második számunkban közöljük.

Dynalgic

- influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz
- fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak

centrálisan
az inger vezetését
blokkoló

perifériásan
a fájdalom kémiai
ingerképződését
gátló

megerősített
hatású fájdalom-
csillapító tablettá

20 db



acetilszalicilsav • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettá. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalicilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:

PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502

RIGESOFT®



RIGESOFT, AZ ÚJ SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

3 napon belül ad lehetőséget a nem kívánt terhesség megelőzésére nem védett szexuális aktus esetén, amikor:

- a pár nem védekezett,
- hiba történt a védekezés során,
- ha nemi erőszak történt.

RIGESOFT, AZ ÚJ SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

csak levonorgesztrel tartalmaz.

RIGESOFT, AZ ÚJ SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

*alkalmazását az eseményt követő
72 órán belül kell elkezdni, először
1 tablettát, majd 12 óra múlva
újabb 1 tablettát kell bevenni.*



„A virágnak megtiltani nem lehet...“!



RICHTER GEDEON RT.

*Bővebb felvilágosításért,
kérjük forduljon osztályunkhoz:
Richter Gedeon Rt.,
Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449*

Orvosi Hetilap

295 Ft

46

99

A pozitronemissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze

Ésik Olga dr., Bodrogi István dr., Dóczi Tamás dr., Fekete Sándor dr., Galuska László dr., Kálvin Beáta dr., Kásler Miklós dr., Kubinyi Klára dr., Lengyel Zsolt dr., Losonczy Hajna dr., Nyáry István dr., Rácz Károly dr., Rosta András dr., Szakáll Szabolcs dr., Szentirmay Zoltán dr., Sziklai István dr., Vitéz Ágnes dr., Trón Lajos dr. 2555

KLINIKAI EPIDEMIOLOGIA

Az intrauterin tápláltság szerepe a cardiovascularis kockázati tényezők alakulásában 6-10 éves gyermekekben

Erhardt Éva dr., Molnár Dénes dr., Storcz Judit dr., Márkus Anita, Török Katalin dr. 2563

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az aortadissectio klinikai tüneteinek differenciáldiagnosztikai jelentősége

Mészáros István dr. 2569

KUTATÁS ÉS KLINIKUM

Az emberi 6-os herpeszvírus A változata szolubilis mediátorok által fokozza a HIV-1 szaporodását *in vitro*, mely hatást az endotoxin csökkenti

Ongrádi József dr., Ceccherini-Nelli, Luca dr., Matteucci, Donatella dr., Bertók Loránd dr., Bendinelli, Mauro dr. 2577

HORUS

Emlékezés dr. Purjesz Béla professzorra (1884-1959)

Zallár Andor dr. 2583

A XIX. század végi magyar egészségügy tükörképe a *Természettudományi Közönyben*

Szállási Áprád dr. 2585

ORVOSI SZAVAINK MITOLÓGIÁJA

Betegség - orákulum - gyógyulás

Lozsádi Károly dr. 2589

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2591

BESZÁMOLÓK

2606

HÍREK

2607

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

2607



Springer

Markusovszky Alapítvány





Egy teljesen átlagos
reggel. Mert véd
az Adalat GITS®.

Az Adalat GITS® 24 órán keresztül védi
betegei szívét és érrendszerét. Reggel is!

Új:

Adalat GITS®
Az érrendszer őre



Bayer



További részletes információkért kérjük
olvassa el az alkalmazási előíratot, vagy
forduljon irodánkhoz: Bayer Hungaria Kft.
1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212-1540

Hungarian Medical Journal

November 14, 1999. Volume 140. No. 46.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Positron emission tomography is an effective tool in modern oncology

Ésik, O., Bodrogi, I., Dóczy, T., Fekete, S.,
Galuska, L., Kálvin, B., Kásler, M., Kubinyi, K.,
Lengyel, Zs., Losonczy, H., Nyáry, I., Rácz, K.,
Rosta, A., Szakáll, Sz., Szentirmay, Z.,
Sziklai, I., Vitéz, Á., Trón, L. 2555

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

Role of intrauterine growth in later cardiovascular risk factors in children at the age of 6-10

Erhardt, É., Molnár, D., Storcz, J.,
Márkus, A., Török, K. 2563

REVIEW ARTICLES

The symptoms of aortic dissections: Differential diagnostic significance

Mészáros, I. 2569

RESEARCH AND CLINICS

Human herpesvirus 6 variant A enhances *in vitro* HIV-1 replication by soluble mediators, which effect is diminished by endotoxin

Ongrádi, J., Ceccherini-Nelli, L., Matteucci, D.,
Bertók, L., Bendinelli, M. 2577

HORUS

In commemoration of Professor Dr. Purjesz Béla (1884-1959)

Zallár, A. 2583

Public health in Hungary at the end of 19th century as reflected in the periodical „Természettudományi Közlöny”

Szállási, Á. 2585

MYTHOLOGY OF OUR MEDICAL WORDS

Disease - oracle - recovery

Lozsádi, K. 2589

FROM THE LITERATURE

2591

CONGRESS REPORTS

2606

NEWS

2607

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,
félévre 6375,- Ft,
negyedévre 3190,- Ft.
Egyes szám ára 295,- Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 46. szám - 1999. november 14.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította - Established by

MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő - Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes - Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság - Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak - Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők - Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr.,
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáne dr.,
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület - Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.
és Sóttonyi Péter dr.

Elnök - President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr.
(Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr.
(Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5987
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



REGULON®



A REGULON

dezagesztrel tartalmú filmtabletta.

A REGULON

fogamzásgátló tabletták a német Grünenthal GmbH és a Richter Gedeon Rt. terméke, mely megfelel az Európai Unió előírásainak.

A REGULON

összetétele (30 µg etinil-ösztadiol + 150 µg dezagesztrel) és a tapasztalatok alapján a kiegyensúlyozott hormonstátuszú nőknek javasolt.



„A virágnak megtiltani nem lehet...”!



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.

Tel.: 431-4000

Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:

RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály

1103 Budapest, Gyömrői út 44.

Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

A pozitronemissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze

Ésik Olga dr.^{1,2}, Bodrogi István dr.³, Dóczy Tamás dr.⁴, Fekete Sándor dr.⁵, Galuska László dr.⁶, Kálvin Beáta dr.⁷, Kásler Miklós dr.⁸, Kubinyi Klára dr.⁹, Lengyel Zsolt dr.⁷, Losonczy Hajna dr.¹⁰, Nyáry István dr.¹¹, Rácz Károly dr.¹², Rosta András dr.¹³, Szakáll Szabolcs dr. jr.⁷, Szentirmay Zoltán dr.¹⁴, Sziklai István dr.¹⁵, Vitéz Ágnes dr.¹⁶ és Trón Lajos dr.⁷

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Sugárterápiás Osztály (vezető: Németh György dr.)¹
Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Sugárterápiás Tanszék (vezető: Németh György dr.)²
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, „C” Belgyógyászati Osztály (vezető: Bodrogi István dr.)³
Pécsi Orvostudományi Egyetem, Idegsebészeti Klinika (igazgató: Dóczy Tamás dr.)⁴
Szent László Kórház, Budapest, I. Belgyógyászati-Haematológiai Osztály (vezető: Fekete Sándor dr.)⁵
Debreceni Orvostudományi Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék (vezető: Galuska László dr.)⁶
Debreceni Orvostudományi Egyetem, PET Centrum (igazgató: Trón Lajos dr.)⁷
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Fej-Nyak Sebészeti Osztály (vezető: Pólus Károly dr.)⁸
Kaposi Mór Kórház, Kaposvár, Belgyógyászati Osztály (vezető: Rumi György dr.)⁹
Pécsi Orvostudományi Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)¹⁰
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (igazgató: Nyáry István dr.)¹¹
Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)¹²
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, „A” Belgyógyászati Osztály (vezető: Rosta András dr.)¹³
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Molekuláris Patológiai Osztály (vezető: Szentirmay Zoltán dr.)¹⁴
Debreceni Orvostudományi Egyetem, Fül-Orr-Gégészeti Klinika (igazgató: Sziklai István dr.)¹⁵
Jászberényi Kórház, Gastroenterológiai Osztály (vezető: Kazsuba Attila dr.)¹⁶

Az Országos Onkológiai Intézetbe utalt betegek körében a szerzők az elmúlt 5 évben 399 pozitronemissziós tomográfia (PET)-vizsgálatot indikáltak, melyet GE 4096 Plus PET-kamerával végeztek el. A vizsgálatok meghatározó hányada (n = 316 beteg) [¹⁸F]-fluorodezoxiglükóz (FDG), illetve [¹¹C]-metionin (79 beteg) nyomjelző anyagokkal történt, melyek lehetővé tették a glükózanyagcsere, illetve a fehérjetranszport és -metabolizmus tanulmányozását. Az onkológiával kapcsolatos, elkülönítő diagnosztikai kérdések megválaszolásához 4 esetben került sor [¹⁵O]-butanol, azaz perfúziós nyomjelző anyag alkalmazására. Az onkológiai vizsgálatokat a primer diagnosztika, a staging/restaging, illetve a terápia eredményének lemérése céljából javasolták. Azonosított primer tumorok staging/restaging értékelését, illetve a terápia adott válasz megítélését célzó FDG vagy [¹¹C]-metionin PET-vizsgálatokkal egyaránt 81–82%-ban érték el értékelhető, a terápiát meghatározó vagy módosító eredményt. A hasonló numerikus értékek arra utalnak, hogy a lényegében azonos kérdést (az életképes daganatszövet jelenlétét vagy éppen hiányát) a PET mindhárom indikáció és mindkét radiofarmakon esetén közel egyforma hatékonysággal válaszolja meg. A primer diagnosztikában a csak áttéteiről ismert rejtett tumorok felkutatása jelentette a leggyakoribb alkalmazást: az elsődleges daganatot a vizsgált 27 eset közül 10 alkalommal (37%) találták meg FDG PET-vizsgálat segítségével. Ez igen figyelemre méltó, különösen annak tükrében, hogy ezekben a kórfolyamatokban a megelőző szokványos diagnosztikai módszerek együttesen hatástalannak bizonyultak. Tapasztalataink szerint mindazon esetekben, amikor elengedhetetlen az életképes daganatszövet jelenlétének noninvaszív meghatározása, a PET-vizsgálatot célszerű választani.

Kulcsszavak: pozitronemissziós tomográfia, [¹⁸F]-fluorodezoxiglükóz, [¹¹C]-metionin, onkológia

Positron emission tomography is an effective tool in modern oncology. A total of 399 positron emission tomography (PET) examinations were carried out with a GE 4096 Plus PET scanner during the past 5 years on patients referred to the National Institute of Oncology in Budapest. The majority (n = 316) of these investigations were performed with the use of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose (FDG) to map the glucose metabolism; [¹¹C]-methionine PET was indicated in 79 cases to detect protein transport and metabolism. The perfusion tracer [¹⁵O]-butanol was applied in only 4 cases to answer certain oncology-related, differential diagnostic questions. The oncological examinations were related to primary diagnostics, staging/restaging and therapy monitoring. In the staging/restaging and therapy monitoring of known tumours, conclusive results were achieved in 81–82% of the cases by using either FDG or [¹¹C]-methionine as tracer. The concordant numerical data indicated that the PET investigation provides a definite answer to the question of the presence or absence of viable tumour tissue, with similar effectivity in any of the above indications, no matter whether FDG or [¹¹C]-methionine is used. The search for occult primary tumours was the most frequent indication within the primary diagnostics: 10 (37%) primaries were localized by using FDG PET in the 27 investigated cases. This is a remarkably high value, especially in view of the failure of all the conventional diagnostic procedures carried out prior to the PET investigations. Application of PET may be indicated in all cases when the ultimate question is a non-invasive estimation of viable tumorous tissue.

Key words: positron emission tomography, [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose, [¹¹C]-methionine, oncology

Napjaink orvostudományában kiemelt jelentősége van az onkológiának. Ez azzal kapcsolatos, hogy számos lezáratlan kérdést kell még tisztázni, hogy ismertnek tekinthessük a daganatok keletkezésének, lefolyásának részleteit, illetve a hatékony kezelési eljárások kialakításának meghatározó szempontjait. A megállapítás alól nem kivétel a nukleáris medicina sem, amit szemléletesen tükröz az a tény, hogy a szakterület legutóbbi berlini világkongresszusán (1998) az előadások témakör szerinti megoszlásában onkológia (22,3%), kardiológia (13,8%) és agyvizsgálatok (9,8%) sorrend alakult ki (2).

A PET-módszer bevezetésének nagyon jelentős hatása volt az onkológiai indikációval végzett képalkotási gyakorlatra. Ez a hatás sok szempontból összehasonlítható a CT bevezetésének az egész diagnosztikai képalkotást forradalmasító hatásával. A primer daganatot, illetve az áttéteket azok mérete alapján kórisméző CT-t követően a hasonló, elsősorban anatómiai elveken diagnosztizáló MRI már nem jelentett újabb mérföldkövet (ez a megállapítás a funkcionális MRI megjelenésével sem módosult alapvetően). A SPECT sem válhatott meghatározó tényezővé az onkológiai képalkotó diagnosztikában, mert felbontóképessége az előzőekben említett két anatómiai metszetképalkotó eljárásnál rosszabb, és a módszer által szolgáltatott funkcionális információ közvetett, hiszen a többnyire afiziológias vegyületek szöveti megoszlásán, illetve akkumulációs mintázatán alapul (a CT és az MRI felbontóképessége 1 mm, a SPECT-é ~7 mm). A SPECT-technika előnyös vonása ugyanakkor a több radionuklid egyidejű beadással követő leképezés.

A PET fiziológias nyomjelző anyagokat alkalmaz, és így módon alkalmas az életképes daganatszövet megjelenítésére. Ez azt eredményezi, hogy minden eddigi képalkotó módszernél pontosabb információt szolgáltat a primer daganatról, nyirokcsomó- és szervi áttéteiről, illetve a tumoros gócnak a különböző kezelési (sebészet, sugárterápia, kemo/hormon/immunterápia) eljárásokra adott válaszáról. A PET-eljárás segítségével választ lehet kapni olyan kérdésekre, amelyekkel kapcsolatosan nem remélhető információ egyetlen más, noninvazív képalkotó diagnosztikai eljárástól sem. A PET-alkalmazások körét bizonyos mértékig korlátozza a PET-kamerák felbontóképessége, ami jelenleg 5 mm körül van, de már működnek 2 mm felbontóképességű berendezések is. Ha sikerül is megközelíteni az anatómiai metszetképalkotó eljárások felbontóképességét, a PET akkor sem lesz képes a mikroszkopikus méretű daganatsejtek kimutatására (erre, nevezetesen az életképes daganatsejtek mikroszkopikus méretű kimutatására ez idő szerint kizárólag a sebészeti mintavétel patológiai feldolgoása alkalmas).

Rövidítések: AFP = α -foetoprotein; CA = carbohydrate antigen; cc. = carcinoma; CEA = carcinoembryonalis antigen; CT = computer tomograph; DOTE = Debreceni Orvostudományi Egyetem; FDG = fluorodezoxiglükóz; HCG = human choriogonadotropin; HMB45 = monoclonal mouse antihuman melanosome antibody; HTG = human thyroglobulin; LCA = leukocyte common antigen; MRI = magnetic resonance imaging; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; NSE = neuronspecifikus enoláz; OOI = Országos Onkológiai Intézet; PET = positron emission tomography; PCNA = proliferation cell nuclear antigen (proliferációs nukleáris antigen); PCR = polymerase chain reaction (polimeráz láncreakció); PNET = primitív neuroectodermális tumor; PSA = prostataspecifikus antigen; SCC-antigen = squamous cell carcinoma antigen; SPECT = single photon emission computer tomography

A PET előzőekben vázolt kivételes sajátágaival magyarázható, hogy napjainkban a PET-vizsgálatok 70–80%-át világszerte onkológiai indikációk miatt végzik. Ezzel a hazai gyakorlat is összhangban van: az elmúlt 5 évben a DOTE PET Centrumban végzett vizsgálatok indikáció szerinti megoszlásában 77%-kal szerepelt az onkológia (17). Az onkológiai javallattal végzett vizsgálatok jelentős hányadát az OOI-ben kezelt, illetve konzultált betegeken végeztük: az elmúlt 5 évben 399 betegben indikáltunk PET-vizsgálatot (1. táblázat).

A vizsgálatok meghatározó hányada [^{18}F]-fluorodezoxiglükóz (FDG), illetve [^{11}C]-metionin nyomjelző anyagokkal történt, melyek lehetővé tették a glükózanyagcsere, illetve a fehérjetranszport és -metabolizmus tanulmányozását. Csak néhány esetben került sor (bizonyos, az onkológiával kapcsolatos, elkülönítő diagnosztikai kérdések megválaszolása céljából) perfúziós nyomjelző anyaggal [^{15}O]-butanollal végzett vizsgálatra (9).

Az onkológiai vizsgálatokhoz gyakrabban alkalmaztuk az FDG nyomjelző anyagot, mint a [^{11}C]-metionint, ami több okra vezethető vissza. Egyrészt az FDG volt az első hazai törzskönyvezett nyomjelző anyag (18), amelyet mintegy 2 évvel később követett a [^{11}C]-metionin (19). A másik lényeges tényező az, hogy az onkológiában igen gyakran egésztest-vizsgálatokat (ezek időigénye 70–110 perc a DOTE 10 cm-es látóterű PET-kameráján) kell végezni, amelyekhez egyszerű radiofarmakon-beadással csak a 110 perces felezési idejű ^{18}F -fel jelzett FDG alkalmas (a 20 perces felezési idejű ^{11}C -vel jelzett metioninnal csak mintegy 40 cm-es testszakasz képezhető le a nyomjelző anyag lebomlása előtt). A 2. táblázatban a betegek kórisme szerinti megoszlását tüntettük fel, ami a nemzetközi tendenciáknak megfelelő eloszlást mutatja (3).

Ismert primer tumorok PET-vizsgálata

Az FDG és a [^{11}C]-metionin radiofarmakonok közötti választás a már azonosított daganatok esetében a leképezni kívánt régió méretén (és ezen keresztül a radioaktív izotóp felezési idején) kívül egyéb szempontokból is függött. Ezek közül a leglényegesebb faktor a daganat proliferációs aktivitása, amelyet előzőleg patológiai/molekuláris patológiai módszerekkel (mitózisban levő sejtek aránya, immunhisztokémiai eljárással meghatározott proliferációs nukleáris antigén [PCNA]-pozitív sejtek aránya, a Ki67 proliferációs markert tartalmazó sejtek hányada, a DNS-analízissel meghatározott S-fázis-arány) határoztunk meg, vagy a kórlefolásra vonatkozó korábbi adatok alapján becsültünk. Előnyben részesítettük a [^{11}C]-metionin vizsgálatot az FDG-vel szemben alacsony proliferatív aktivitású daganatok esetében, mivel ezeknek a tumoroknak viszonylag alacsony a glükózanyagcsereje (7), míg a fokozott fehérjeszintézis ilyenkor is kimutatható. Ide kívánczó megjegyzés, hogy a proliferációs aktivitás és a daganat szövettani malignitási foka (szövettani grade, nukleáris grade, differenciáltság stb.) közötti az esetek döntő többségében (de nem minden esetben) pozitív korreláció mutatható ki: a magasabb malignitású tumorok gyorsabban proliferálnak, és vizont.

1. táblázat: Az Országos Onkológiai Intézetből 1994–1998 között indikált PET-vizsgálatok megoszlása a nyomjelző anyagok és az indikációk szerint. A táblázatban azt is feltüntettük, hogy a vizsgálatok milyen hányada eredményezett egyértelmű választ az indikációban megfogalmazott kérdésre (konkluzív eredmények)

Nyomjelző anyag/indikáció	Vizsgálatok		Konkluzív eredmények	
	száma	(%)	száma	(%)
<i>[¹⁸F]-fluorodezoxiglükóz (FDG)</i>				
Ismert primer tumor				
– staging/restaging	156	(49)	128	(82)
– a terápia eredményének lemérése	112	(36)	92	(82)
Primer diagnosztika	48	(15)	29	(60)
(– ebből rejtett tumor keresése: 27)				
Összes FDG-vizsgálat	316	(100)	249	(79)
<i>[¹¹C]-metionin</i>				
Ismert primer tumor				
– staging/restaging	33	(42)	27	(82)
– a terápia eredményének lemérése	21	(26)	17	(81)
Primer diagnosztika	25	(32)	13	(52)
(– ebből rejtett tumor keresése: 5)				
Összes [¹¹ C]-metionin-vizsgálat	79	(100)	57	(72)
<i>[¹⁵O]-butanol</i>				
Onkológiával kapcsolatos indikáció	4			
Összes PET-vizsgálat	399			

2. táblázat: Az Országos Onkológiai Intézetből 1994–1998 között indikált FDG és [¹¹C]-metionin PET-vizsgálatok kórfolyamatok szerinti megoszlása

A beteg kórisméje	FDG PET-vizsgálatok		[¹¹ C]-metionin PET-vizsgálatok	
	száma	(%)	száma	(%)
Malignus lymphoma	101	(32)	8	(10,0)
Pajzsmirigydaganat	54	(17)	5	(6,5)
Agydaganat	32	(10)	13	(16,0)
Rejtett primer daganat	27	(9)	5	(6,5)
Colorectalis daganat	22	(7)	6	(8,0)
Heredaganat	19	(6)	5	(6,5)
Lágyrészsarcoma	12	(4)	5	(6,5)
Emlődaganat	7	(2)	3	(4,0)
Kettős daganat	4	(1)	–	–
Szoliter tüdőgóc diff. dg.-a	4	(1)	1	(1,0)
Egyéb kórkép	34	(11)	28	(35,0)
Összesen	316	(100)	79	(100,0)

A két nyomjelző anyag közötti választásnál számításba kell venni a várható daganatos góccok környezetének fiziológias radiofarmakon-felvételét is annak érdekében, hogy a beadott nyomjelző anyaggal lehetőség szerint jelentős tumor/háttér kontrasztot tudjunk elérni (például az agykéreg fiziológias körülmények között alacsony [¹¹C]-metionin felvétele előnyt jelent az agydaganatok [¹¹C]-metioninnal történő vizsgálatánál, ugyanakkor a felső hasi szervek leképezésekor a máj és a pancreas számottevő nyomjelző anyag felvétele a képek értékelését megnehezíti).

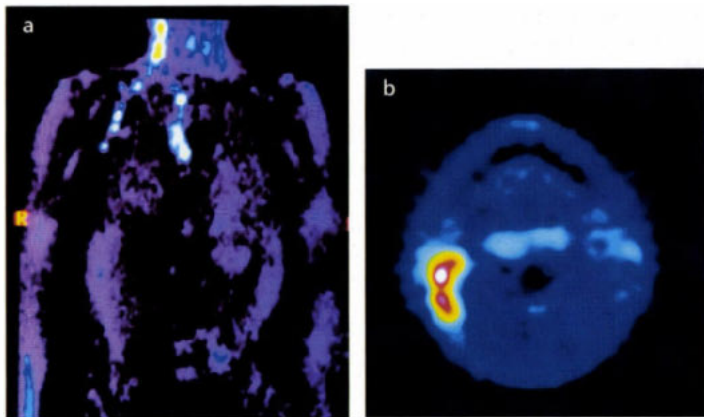
Azonosított primer tumorok esetében az FDG vagy [¹¹C]-metionin nyomjelző anyagokkal a staging/restaging érdekében, illetve a terápiára adott válasz lemérése céljából végzett klinikai vizsgálatokkal az esetek egyaránt 81–82%-ában értünk el értékelhető, a terápiát meghatározó vagy módosító eredményt (1. táblázat). Ennél részletesebb elemzés nem adható a vizsgálatok eredményességéről, mivel azok a rutin betegellátás keretében készültek, a magas

arány azonban jól tükrözi a PET-módszer hatékonyságát. Az értékek hasonló volta arra utal, hogy a lényegében azonos kérdést (az életképes daganatszövet jelenlétét vagy éppen hiányát) a PET mindhárom indikáció és mindkét radiofarmakon esetén közel egyforma hatékonysággal választja meg.

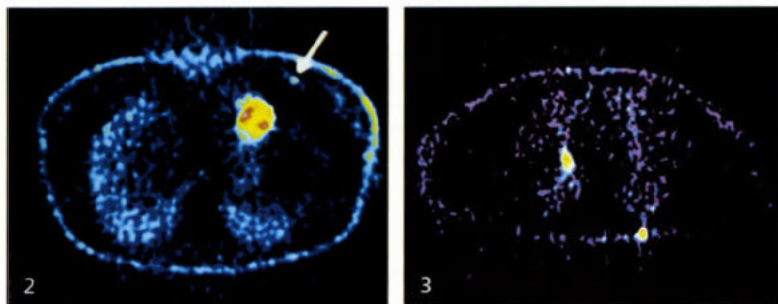
Az életképes daganatszövet jelenlétére utaló PET-lelet különösen jelentős az anatómiai metszetképző eljárásokkal (CT, MRI) normális méretű (tehát e vizsgálatok alapján tumormentesnek tartott) nyirokcsomók tényleges állapotának felmérése során (1, 5, 6, 13, 16). Az 1. ábrán egy olyan beteg képét mutatjuk be, akinek nyirokcsomóáttéteit teljes kiterjedtségében csak a PET-vizsgálat tudta igazolni. A nyirokcsomó-staging diagnosztikai pontossága PET-vizsgálattal csak 90% körül van, és minden terápiás döntést ennek tudatában kell meghozni. Az FDG hamis pozitív módon halmozódhat a gyulladásokban, reaktív nyirokcsomókban, műtéti és posztirradiációs heggekben, s ugyanakkor tumor esetén is negatív képet adhat a cysticus nyirokcsomóáttétekben, a nekrotikusokban (például glioblastomás recidívákban, széteső tumorokban stb.), az alacsony proliferatív kapacitású daganatokban. A [¹¹C]-metionin kórosan halmozódhat (bár kisebb mértékben, mint az FDG) a reaktív nyirokcsomókban. Mindkét nyomjelző anyag esetében hamis negatív lelethez vezethet a daganat környezetében a jelentős, fiziológias radiofarmakon-felvétel.

Az csak áttéteiről ismert, rejtett (occult) primer daganat keresése

A primer tumordiagnosztikához szokás sorolni a rejtett, csak áttétek alapján ismert daganatok felkutatását, a szoliter (tüdő/pancreas) góccok elkülönítő diagnosztikáját és a potenciálisan meglévő daganat lokalizálását bizonyítottan „cancer family” syndroma génhordozó személyekben. Ebben a csoportban a csak áttéteiről ismert, rejtett primer daganatok felkutatása jelenti a PET-vizsgálatok leggyakoribb indikációját (1. táblázat). Ezek a nyilvánvaló áttétes potenciált mutató tumorok a daganatfejlődés és -terjedés egyelőre megmagyarázhatatlan rejtélyének

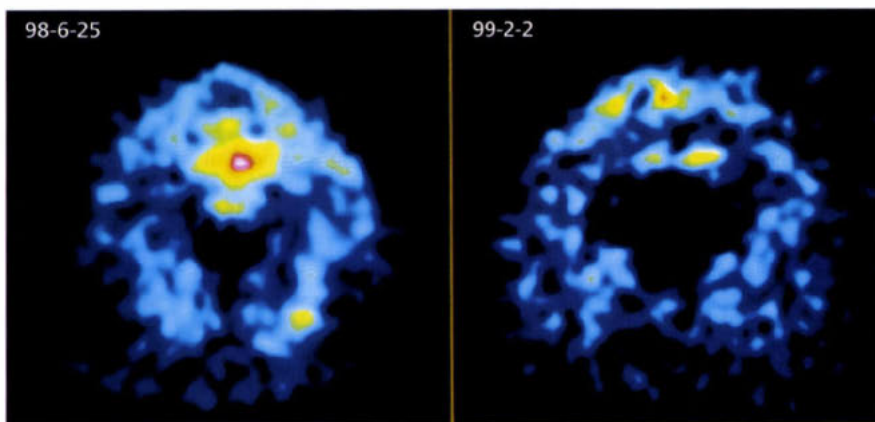


1. ábra: A rejtett tumoros betegben az FDG PET-vizsgálat kiterjedt nyirokcsomóáttéteket jelzett a jobb parajugularis láncban, a jobb supraclaviumban, a jobb deltoideopectoralis-axillaris régióban, valamint a felső mediastinumban (a). A jobb oldali nyelvgyökön elhelyezkedő primer tumor csak a boncolásnál derült ki. A PET-képek utólagos értékelése során a jobb nyelvgyökön kissé fokozottabb nyomjelző anyag felvétele utalhat az elsődleges daganat lokalizációjára (b). A betegre vonatkozó információk egy része Pikó Béla dr.-tól (Pándy Kálmán Kórház, Gyula) származik

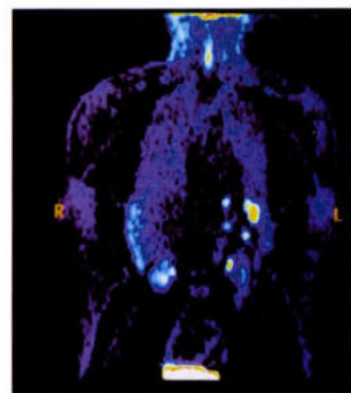


2. ábra: A bal oldali, adenocarcinómás kórismézett axillaris nyirokcsomóáttétet adó, 1 cm-es primer tumort az FDG PET-vizsgálat a bal emlő medialis alsó negyedébe, a mellkasfal közelébe lokalizálta. Az emlőműtét igazolta a kórismét. A képen fiziológiás aktivitással rajzolódik ki a szívizom

3. ábra: A hát bőréről részlegesen eltávolított, adenocarcinómás kórismézett áttétet adó primer tumort az FDG PET-vizsgálat a jobb tüdőhilusra lokalizálta. (A CT érzékenysége ebben a régióban csak 60% körüli érték, ezzel van összhangban, hogy a korábban készített mellkasi CT-felvétel utólagos megtekintésekor sem volt nyilvánvaló a daganat.) A primer tumor lokalizációját a bronchoszkópia és a szövettani mintavétel megerősítette



4. ábra: A bal felső parajugularis nyirokcsomócsoportban elhelyezkedő szoliter nyirokcsomóáttét patológiai feldolgozása laphámcc.-t eredményezett. Az endoszkópia, UH-, CT- és MRI-vizsgálatok primer daganatot vagy más áttétet nem jeleztek. Az FDG és a [¹¹C]-metionin PET-vizsgálat (utóbbit mutatjuk a képen) a bal hypopharynx-tájra lokalizálta a primer daganatot. Kuratív dóziszú sugárkezelés után 7 hónappal már nem mutatható ki patológiás radionuklid-felvétel a hypopharynxban



5. ábra: A jobb nyakfélről eltávolított nyirokcsomó szövettani feldolgozása cc.-diagnózist eredményezett, de a primer daganatkutatás eredménytelennek bizonyult. Az egésztest FDG PET-vizsgálat a paraaortalis hasi nyirokcsomók érintettsége mellett a lépben is kimutatott egy daganatos gócot. Ez utóbbi nem jellemző cc.-re, s ugyanakkor eléggé patognomikus a malignus lymphomákra. (A képen fiziológiás aktivitással rajzolódik ki a vese és a máj.) A szövettani revízió igazolta a PET-vizsgálat feltételezését. A betegre vonatkozó információk egy része Juhos Éva dr.-tól (Országos Onkológiai Intézet) származik

számítanak, ugyanis a meglévő áttétek mellett a nehezen azonosítható primer góccal regressziót, involúciót vagy éppen lassú proliferációt is mutathatnak.

A közlemények és a kézikönyvek (10–12) a rejtett daganatok előfordulási arányát az összes daganat 5%-a körül adják meg. Az ismeretlen daganatok felkutatása lényegesen kisebb jelentőségű, mint az igazolt primer daganatok stádium-megállapítása és kezelésének követése, ugyanakkor azonban rendkívül izgalmas, és az onkológus szintetizáló képességét nagymértékben igénylő kihívás. A korábbi évtizedekben kórismézett rejtett tumoros betegek átlagos élettartama mindössze 3–4 hónap volt (11), ami jelenleg, bizonyos szövettani típusok esetén akár években mérhető hosszúságot is elérhet (10, 11). A rejtett daganatok mintegy 40%-a eredményesen kezelhető, s ez indokolja a hisztogenezis meghatározására és a primer góccal azonosítására irányuló erőfeszítéseket (10).

A rejtett daganatok felkutatásának és kezelésének irodalma nem nagy, ami elsősorban azzal kapcsolatos, hogy az orvostudományban igen erőteljes a specializálódás, s így az egyes áttétes tünetek (például szoliter agyi, szoliter csont-, axillaris nyirokcsomó-, nyaki nyirokcsomó-érintettség stb.) miatt a betegek különböző diszciplínákban tevékenykedő orvosokat keresnek fel (ideggyógyász–idegsebész, reumatológus–ortopéd sebész, belgyógyász–általános sebész, belgyógyász–fül-orr-gégész stb.). A klinikai probléma viszonylagos ritkasága és a kisszámú eseteknek az egyes szakmák közötti megoszlása miatt a kivizsgálást irányító/végző orvosokra kisebb esetszám jut, s így kevés munkacsoportnak van nagyobb tapasztalata a rejtett tumoros betegek kivizsgálásában és ellátásában.

A kivizsgálás eredményessége szempontjából meghatározó tényező a patológiai lelet megbízhatósága. Ehhez nélkülözhetetlen a sérülésmentes és reprezentatív biopsziás mintavétel, hiszen sokféle feldolgozásra, esetleg több patológus véleményezésére is szükség lehet. Általánosságban elmondható, hogy a megbízható patológiai vélemény kialakításához a citológiai mintavétel nem elégséges, és a helyes kórisme megállapítása immunfenotipizálást, esetleg (ritkán) elektronmikroszkópos vagy (egyre gyakrabban) molekuláris patológiai vizsgálatokat is igényelhet. Az áttét eltávolítása után a patológus mindenképpen nyilatkozik arról, hogy mely szöveti alaptípusba tartja besorolhatónak a daganatot. Mivel a lymphoid tumorok, a melanoma és a sarcomák immunfenotipizálása viszonylag könnyen megoldható az LCA-, HMB45-, illetve vimentin-pozitivitás alapján, a tisztázatlan hisztogenezisű esetek között a cc. vezet.

A közölt adatok összesítése alapján (10, 11) a leggyakoribb ilyen cc.-kategóriák az adenoc. (65–70%), a rosszul differenciált cc. (15–20%), a laphámcc. (5%), a kissejtes, többnyire neurogén fenotípust expresszáló tumor (általában cc., 5%), illetve a rosszul differenciált daganat (5%). Ez utóbbi típusnál a vizsgálat idején nem állapítható meg a tumor hisztogenezise, de a patológia várható fejlődésének következtében ezzel a kórismével egyre ritkábban találkozunk majd.

A cc.-k alaptípusain belül immunfenotipizálás és genetikai vizsgálatok segítségével pontosíthatja a patológus a kórismét. Példaként lehet említeni, hogy egyes citokeratin-altípusokkal történő festéssel valószínűsíthető a cc. típusa (laphámcc. vagy adenoc.), illetve eredete (pl. fej-nyaki vagy tüdő stb.). Speciális markerek

segítenek az adenoc. kiindulási helyének meghatározásában, például ösztrogén/progeszteron receptor expresszió axillaris nyirokcsomóáttét esetén (nőben) primer emlőrákra utal (bár nem egyértelműen, mert például a melanomasejteknél is lehetnek ilyen receptorok), a PSA-pozitivitás (férfiban) prostatacc., a HTG-pozitivitás endodermális pajzsmirigyrák, a calcitonin-pozitivitás medullaris pajzsmirigyrák mellett szól stb. A rosszul differenciált cc. szövettani lelet birtokában az onkológusnak a klinikai tünetekre, illetve megfigyelésekre alapozva további marker-meghatározásokat kell kérnie a patológustól. Mindig el kell végezni az AFP és a β -HCG szerinti immunfenotipizálást, ha 20–40 éves férfi kórtörténetében retroperitoneális és mediastinalis nyirokcsomóáttétek szerepelnek, mert lehet, hogy kizárólag ezzel az immunfenotipizálással bizonyítható a tumoros folyamat germinális (extragonadalis vagy fel nem ismert gonadalis) eredete. Hasonlóan a nyakon, az accessorius láncot is érintő nyirokcsomóáttétekből kórismézett rosszul differenciált cc. esetén az Epstein-Barr-vírus in situ hibridizációval vagy PCR-rel történő kimutatása bizonyíthatja a primer tumor epipharyngealis eredetét. A kissejtes lágyszövetű tumorok olyan további jellegzetes genetikai markereket hordozhatnak (például reverse transcriptase PCR-technikával meghatározható kromoszóma-transzlokációkat), amelyek alapján valószínűsíthető lehet a primer daganat eredetét (például PNET, liposarcoma, rhabdomyosarcoma stb.).

Az előbb említett példák alapján is nyilvánvaló, hogy a patológus csak akkor képes pontos kórismét adni, ha az onkológus a klinikai kép alapján a legvalószínűbb diagnózis(ok)ra rákérdez. Ez lehetséges, és megkockázatható az a kijelentés, hogy a rejtett tumor keresése is algoritmizálható. Mit kell az onkológusnak ehhez tudnia?

1. Ismernie kell valamennyi daganattípus anamnézisében szereplő rizikófaktorokat, illetve a daganatok természetes kórlefolyását.

2. Részletesen ismernie kell a nyirokrendszeri áttétképződés dinamikáját (4, 15). Ehhez nemcsak a nyirokrendszer anatómiájával és a nyirokrégiók közötti funkcionális kapcsolatokkal kell tisztában lennie, hanem ismernie kell a nyirokáramlás élettani és kórélettani körülmények között megfigyelhető sajátosságait is (az anterográd és a retrográd nyirokáramlás dinamikáját, a szervezet egyes régióiban meglévő/kialakuló keresztvezetett keringéseket, a kollaterálisokat, a nyirokereket fejlődését stb.). A nyirokrendszer hatékony vizsgálata mind a mai napig megoldatlan. A PET-módszer jelentős mértékben elősegítheti a nyirokrendszer kutatását, különösen a PET-CT-MRI fúziós technika felhasználásával, ami már hazánkban is elérhető (8). A PET (még képfúzió nélkül is) képes nagy érzékenységgel megjeleníteni a tumorosan érintett nyirokrégiókat. A nyirokcsomók jellemző módon egymást követően, a nyirokáramlás aktuális irányának megfelelően és a daganat szövettani típusától többnyire függetlenül, azonos terjedési módra utalóan válnak érintetté. Ez utóbbit jól szemlélteti az 1/a ábrán látható jobb oldali nyelvgyök laphámcc., mely a jobb nyaki-supraclavicularis régióból egyrészt a felső mediastinalis, jobb tüdőhilusi régióba, másrészt a jobb deltoideopectoralis-axillaris nyirokcsomók felé terjedt (hasonlóan például Hodgkin-kórhoz vagy más fej-nyaki cc.-khoz).

3. Az onkológusnak ismernie kell a haematogen áttétképződés dinamikáját is, aminek a szervek vérellátása képezi az alapját. Különösen fontos a kettős vérellátású szervek keringésének részletes átgondolása. Ez megkönnyíti a vérkeringési viszonyok alapján várható áttétképződés követését, például szoliter agyi áttét mellett elsősorban a tüdőben feltételezhető a primer góc (különösen dohányos férfi esetében), multiplex májjátétek esetén legelőször (de nem kizárólagosan) a hasi szervekben kell a daganatkutatást elvégezni stb. Az áttétképződést ugyanakkor bizonyos „homing”-tényezők is befolyásolják, melyek ismerete egyes áttétlokalizációk esetén elősegíti a primer daganat valószínűségét (például szoliter csontáttét esetén a szóba jövő primer tumorok az emlőrák, a hypernephroma, a follicularis pajzsmirigyirák és a tüdőadenoc.; izolált pleuralis áttétek jelentkezősek az ovariumcc. stb.).

A fentebb említett ismeretek birtokában a klinikus megfogalmazhatja a patológus számára a primer daganatok lokalizációjával kapcsolatos, és az eset egyedi sajátosságain alapuló konkrét kérdését. Ezt követően a patológiai és a klinikai adatok birtokában elindíthatja a tumorkeresésre irányuló klinikai vizsgálatokat. Általános szabályként fogalmazható meg, hogy a daganatkutatást lehetőség szerint az oki gyógykezelés előtt kell elvégezni. Ellenkező esetben előfordulhat, hogy a primer daganat (átmenetileg vagy véglegesen) kimutathatatlaná válik (például a primer epipharynx cc. a Waldeyer-gyűrű sugárkezelése után, az emlődaganat az emlő besugárzását követően stb.). Csak azokat a lokalizációkat kell végigkutatni, amelyekre a patológiai lelet utal, illetve amelyek a nyirok- és a véráramlás dinamikája alapján szóba jönnek. Példaként említjük, hogy laphámcc. diagnózisa mellett értelmetlen a mirigyhámmal borított hasúri szervek vizsgálata, vagy a jobb supraclaviumban levő adenoc.-s nyirokcsomóáttét esetén a gastrointestinalis traktus intenzív vizsgálata (hacsak nincs jel arra vonatkozóan, hogy a ductus thoracicus a jobb supraclaviumba drenál), viszont elsőként indokolt a hasi szervek átvizsgálása a bal supraclaviumban megjelenő adenoc. szövettanú nyirokcsomóáttét esetén.

A daganatok kiindulási helyét támogathatja a célzottan végzett szérumszintű tumorjelző meghatározások kórfolyamatra utaló eredménye. Nagyon lényeges, hogy a meghatározásokat minél korábban (például szoliter áttét eltávolítását megelőzően, még a sebészeti beavatkozást végző osztályokon) elvégezzék, mert az esetleg egyetlen áttét eltávolítása után ennek lehetősége megszűnik. Ez egyben azt is jelenti, hogy a beavatkozást végző sebésznek is meg kell tudni ítélnie, hogy mely lokalizációk jöhetnek szóba a primer tumorkeresés szempontjából. Megoldást jelenthet az a gyakorlat is, hogy a műtét előtt levett szérumszintű elteszik, s a szövettani lelet megérkezését követően döntenek arról, hogy az eltett szérumból mely markereket érdemes meghatározni. A 3. táblázatban feltüntetjük azokat a hazánkban is rutinszerűen elérhető tumormarkereket, melyeknek indokolt az áttétek szövettani típusától függő meghatározása a rejtett tumor keresése során. Természetesen a tumormarker-meghatározással nem lehet lokalizálni magát a primer elváltozást, de eredménye utal a diagnózisra. A lokalizálást számos szokványos diagnosztikai eljárás (CT, MRI, UH, endoszkópia stb.) támogatja. E vizsgálatok eredménytelensége esetén a rejtett tumor keresésére célszerű PET-vizsgálatot indikálni.

3. táblázat: A rejtett primer tumor lokalizálását elősegítő szérumszintű tumormarker-meghatározások az áttét patológiai lelete és a feltételezett daganatlokalizáció szerint

Az áttét szövettani diagnózisa	Feltételezett daganatlokalizáció*	Ajánlott tumormarker-meghatározás**
Adenoc.	hepar colon, pancreas, epevezeték ovarium emlő pajzsmirigy (medullaris) colon, pancreas, tüdő, pajzsmirigy (medullaris) pajzsmirigy (papillaris/follicularis) prostate germinalis cc.	AFP CA 19-9 CA 125 CA 15-3 calcitonin CEA HTG PSA
Roszzul differenciált cc. Laphámcc. Kissejtes tumor	fej-nyak, tüdő tüdő (kissejtes) carcinoid/valahol Merkel-sejtes tumor/valahol	AFP, β -HCG SCC-antigen NSE

*Csak azon lokalizációkat tüntettük fel, melyek rejtett primer tumorként szóba jönnek. Például az SCC-antigént termelő méhnyakcc. rejtett tumorként nem fordul elő, mert nyilvánvaló klinikai tüneteket okoz, illetve könnyen és jól diagnosztizálható.

** Lásd a rövidítéseket

Az OOI-ben kezelt betegek közül az elmúlt években 27 alkalommal indikáltunk egésztest FDG PET-vizsgálatot a rejtett primer tumor felkutatására olyan esetekben, amikor a szokványos kivizsgálás nem vezetett eredményre. A betegcsoportot jellemző klinikai adatokat a 4. táblázat foglalja össze. Az elsődleges daganatot az esetek 37%-ában (10 esetben) az FDG PET-vizsgálat alapján találtuk meg. A megtalált rejtett tumorok közül 3 tipikus esetet a 2-4. ábrán mutatunk be. A 37%-os lokalizálási hatékonyság magasabb, mint az irodalomból ismert, hasonló körülmények között folytatott tanulmányban nyert 24%-os adat (12). A jelentősnek mondható hazai eredményességet részben a patológiai diagnosztika megalapozottságában látjuk (a betegek meghatározó hányadának kórisméjét patológiai, és nem citológiai vizsgálat támasztotta alá, a specimennek jelentős részét legalább 2 független kórboncnok vizsgálta, és magas volt az immunfenotipizálás aránya is), ami sok esetben már a klinikai adatok alapján valószínűsítette a lokalizációt. A betegcsoport előnyös összetételű volt abból a szempontból is, hogy csak kevés számú esetben tapasztaltunk többszörös tumoros góccokat (ezek megléte nehézséget jelentett volna a PET-képeken megjelenő, fokozott radiofarmakon-akkumulációt mutató góccok primer vagy áttétes voltának elkülönítésekor). Ez egyrészt annak volt tulajdonítható, hogy az orvosi figyelmet felkeltő daganatos tünetek jelentős része szoliter góc volt (12 beteg), illetve csupán egyetlen nyirokregióra lokalizálódott (10 beteg), s a nyirokcsomók egy részét már el is távolították a PET-vizsgálat idejére. Másrészt az 5 ismert és a PET-vizsgálattal regisztrált 4 további, többszörös tumoros góccal rendelkező betegben a fokozott nyomjelző anyag felvételét mutató góccok elhelyezkedése olyan volt, melynek alapján azok primer vagy áttétes jellegét el lehetett dönteni.

4. táblázat: A rejtett primer tumoros betegcsoport klinikai jellemzői

Az áttétek szövettani megoszlása (n = 27)	
- adenoc.	15
- rosszul differenciált cc.	5
- laphámcc.	4
- kissejtes tumor	3
FDG PET-vizsgálattal lokalizált primer daganatok megoszlása (n = 10)	
- tüdőrák	3
- emlőrák	3
- hypopharynxrák	2
- vastagbélrák	1
- NHL	1
Az áttétek klinikai és patológiai jellemzői (n = 27)	
Citológiai/patológiai igazolás	
- patológia	24
- citológia	3
Betegenkénti független patológiai leletek száma	
- három vagy több	6
- kettő	13
- egy	8
Immunfenotipizálás	
- történt	19
- nem történt	8
A vezető klinikai tünetet okozó áttét típusa	
- szoliter góc (szervi, nyirokcsomó)	12
- egyetlen nyirokregió érintettsége	10
- több daganatos góc	5

A primer tumorok felkutatása lehetővé tette a megfelelő és hatékony kezelési eljárások megválasztását, így szervmegtartó sebészi és/vagy sugárkezelést (2 hypopharynx tumor); szervmegtartó műtétet, posztoperatív sugárkezelést és kemo/hormonterápiát (3 emlőrák); palliatív sebészi beavatkozást (1 colontumor); megfelelő kemoterápiás protokoll választását (1 NHL, 3 tüdő tumor). A PET-tel kórimézett NHL-re külön ki kell térni (5. ábra). A PET-kép alapján vált kétséggé a korábban cc.-nak véleményezett áttét lymphomás eredete, ugyanis a paraaortális nyirokcsomók érintettsége mellett a lépben is kimutatható volt egy daganatos góc. Ez utóbbi nem jellemző cc.-ra, s ugyanakkor eléggé kórjelző a malignus lymphomákra. Az utánvizsgálat kiderítette, hogy a beteg metszeteit csak egyetlen patológus látta, és nem történt immunfenotipizálás. A PET-lelet alapján végzett szövettani revízió helyes kórimézre vezetett, és az alkalmazott kemoterápiás kezelés a betegnél komplett remissziót eredményezett. A 10 diagnosztizált rejtett tumoros beteg közül eddig csak a 3 tüdőrákos halálozott el.

Szisztémás kezelést kaptak azok a betegek, akikben nem találtuk meg ugyan a primer tumort, de kimutatható volt valamilyen manifeszt daganatos jel. A terápia kialakítása a patológiai lelet alapján valószínűsített kóriméznek megfelelően történt. Ebből a csoportból (17 fő) 5 beteget veszítettünk el eddig. A 27 fős betegcsoport átlagos túlélése 28 hónap (szélső értékek 4, illetve 114 hónap), ami disszeminált betegség esetén kedvező érték, különösen annak figyelembevételével, hogy ez nem a végleges túlélés, hiszen a 27 betegből ma még 19 él.

Az aktív betegkövetés során eddig további 3 primer daganatot tudtunk azonosítani (egy radiojód-szcintigráfiával, kettőt boncolással), amelyeket a PET-képek utólagos, ismételt értékelésekor is csak egy esetben (1. ábra) lehetett valószínűsíteni. Mindhárom tumor vagy kisméretű vagy alacsony proliferatív kapacitású volt, ami (csakúgy, mint az ismert daganatoknál), megnehezítette a PET-képeken a primer daganat azonosítását. A beteg-

követés során a klinikai kép alapján egy további betegnél merült fel az eredeti patológiai kóriméz pontatlansága. A rebiopszia szövettani vizsgálata ebben az esetben toxoplasmosis lett. Az utánvizsgálat kiderítette, hogy az első alkalommal értékelt metszetek citológiai mintavételből származtak, csak egyetlen patológus véleményezte a specimen, és nem történt immunfenotipizálás.

Összegezve: vizsgálatainkban a PET-módszer eredményességét 37%-nak találtuk a rejtett primer tumor keresése során. Ez jelentősnek mondható, hiszen ezekben a betegekben a megelőző szokványos diagnosztika együttesen hatástalannak bizonyult. Saját tapasztalatunk alapján úgy foglalkunk állást, hogy a hagyományos diagnosztikai eljárások eredménytelensége esetén érdemes PET-módszerrel is megkísérelni a primer daganat felkutatását, hogy a betegek kezelését a helyes kóriméz alapján lehessen végezni.

Említést érdemel egy japán vizsgálatsorozat, amelynek kapcsán felvetik az egésztest PET-vizsgálatok onkológiai szűrésre való felhasználását (21). A szerzők egy olyan vizsgálatsorozatot ismertetnek, melyben 1872 személy 2563 alkalommal vett részt FDG PET-vizsgálaton. 15 esetben (0,8%) diagnosztizáltak addig nem ismert rosszindulatú daganatot (főleg tüdő-, colorectalis- és emlőtumorokat), viszont 11 (0,6%) daganatot az FDG PET-vizsgálat sem regisztrált (elsősorban prostatacc.-t és bronchioloalveolaris tüdőcc.-t). A fals negatív eredmények a húgyhólyag zavaró FDG-akkumulációjának (prostatacc.), a daganatok jellegzetesen alacsony proliferatív kapacitásának (prostatacc., bronchioloalveolaris cc.) és kis méretének voltak tulajdoníthatók (20, 21). A szerzők a szűrés pozitívumaként tartják számon, hogy a PET-vizsgálattal azonosított 15 daganat közül valamilyen nyereséképes volt, és csak egyben jelentkezett nyirokcsomóáttét a kórimézés idején. Annak ellenére, hogy a PET-vizsgálatokhoz való hozzáférés jelenleg nem általános, a XXI. század számára reálisnak ítéljük, hogy bizonyos rizikócsoportok szűrésére a PET-módszert is felhasználhatjuk, különösen olyan daganatok esetében, melyeknek ez idő szerint teljességgel megoldatlan a hatékony szűrése (például tüdő, pancreas).

A PET olyan metszetképző eljárás, amely nemcsak a daganatról, hanem az egész emberi szervezetről is átfogó metabolikus információt nyújt. Ez páratlan lehetőséget jelent a klinikum számára, hiszen a vizsgálatok „melléktermékeként” gyakran választ lehet kapni olyan klinikai kérdésekre is, amelyeket az indikáció során meg sem fogalmaztak. Az említett óriási lehetőségekkel nincs összhangban, hogy viszonylag lassan nő az onkológiai felhasználók részéről a vizsgálatok iránti igény (14). Ennek ellenére nem lehet kétséges, hogy a nyomjelző anyagok számának korlátlan növelésének elvi lehetősége, valamint a gyors instrumentális fejlesztés és nem utolsósorban az egyre szélesebb körű felhasználás miatti költségcsökkenés a PET-vizsgálatok számának igen jelentős emelkedéséhez fog vezetni.

A tanulmány az OTKA T-16149 és T-25827, valamint az ETT 12/1996 és 349/1996 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T. és mtsai: Prospective comparison of ¹⁸F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 1255-1260. ←

2. Britton, K. E.: Highlights lecture of the European Association of Nuclear Medicine and World Federation of Nuclear Medicine and Biology Congress, Berlin 1998. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 1671-1684. - 3. Borbély K.: A pozitron emissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. Orv. Hetil., 1999, 140, 171-178. - 4. Clouse, M. E., Wallace, S.: Lymphatic imaging. Lymphography, computed tomography and scintigraphy. In Golden's Diagnostic Radiology. Szerk.: Harris, J. H. Jr. Williams and Wilkins, Baltimore-London-Los Angeles-Sydney. 1985. - 5. Cremerius, U., Effert, P. J., Adam, G. és mtsai: FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. J. Nucl. Med., 1998, 39, 815-822. - 6. Crippa, F., Agresti, R., Seregini, E. és mtsai: Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. J. Nucl. Med., 1998, 39, 4-8. - 7. Di Chiro, G., DeLaPlaz, R. L., Brooks, R. A. és mtsai: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Neurology, 1982, 32, 1323-1329. - 8. Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai: A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, 138, 2919-2924. - 9. Ésik O., Emri, M., Csornai, M. és mtsai: Radiation myelopathy with partial functional recovery: PET evidence of long-term increased metabolic activity of the spinal cord. J. Neurol. Sci., 1999, 163, 39-43. - 10. Greco, F. A., Hainsworth, J. D.: Cancer of unknown primary site. In Principles and practice of oncology. Szerk.: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia. 1997. 2423-2443. old. - 11. Hainsworth, J. D., Greco, F. A.: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 257-263. - 12. Kole, A. C., Nieweg, O. E., Pruim,

J. és mtsai: Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. Cancer, 1998, 82, 1160-1166. - 13. Nettelbladt, O. S., Sundin, A. E., Valind, S. O. és mtsai: Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. J. Nucl. Med., 1998, 39, 640-647. - 14. Price, P.: Is there a future for PET in oncology? Eur. J. Nucl. Med., 1997, 24, 587-589. - 15. Ruzsnyák, I., Földi, M., Szabó, G.: Lymphatics and lymph circulation. Pergamon Press Ltd., New York-Oxford-London-Paris. 1960. - 16. Stumpe, K. D. M., Urbinelli, M., Steinert, H. C. és mtsai: Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 721-728. - 17. Trón L.: Ötéves a pozitronemissziós tomográfia Magyarországon. Orv. Hetil., közlésre benyújtva, 1999. - 18. Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai: Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiai (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, 138, 259-269. - 19. Trón L., Ésik O., Kovács Z. és mtsai: ¹¹C-metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású daganatok PET-vizsgálatához. Orv. Hetil., 1997, 138, 2107-2112. - 20. Vansteenkiste, J. F., Stroobants, S. G., Dupont, P. J. és mtsai: FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 1495-1510. - 21. Yasuda, S., Shohtsu, A.: Cancer screening with whole-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Lancet, 1997, 350, 1819.

(Ésik Olga dr., Budapest, Ráth György u. 7-9. 1122
E-mail: esik@oncol.hu)

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.

a Colpo-Cleaner Jód pezsgőtabletta

a vaginitis helyi kórokozóinak kipusztítására ma a legjobb gyógyszer, mert:



- ▶ **Kimossa** a gombás lepedéket vagy a tömeges hüvelyváladékot.
- ▶ A teljes hüvelyfalfelületet **egyenletes koncentrációjú** szerves jód oldattal dezinficiálja. Ezzel elkerüli, hogy az egy helyen oldódó, túlzott koncentrációjú jód átmarhassa az amúgy is már részben vagy teljesen hiányzó nyálkahártyát (érfalat) és a színes folyás véres folyássá váljon.
- ▶ A Colpo-Cleaner Jód kúra **csak két napos**, az OEP ártámogatja.
- ▶ A Colpo-Cleaner Laktóz pezsgőtabletta logikusan kapcsolódik a kúrához azzal, hogy mindaddig **pH védelmet nyújt** újabb kórokozók ellen, ameddig a nyálkahártya hámrétegei nem nőttek vissza; ez az időtartam három hét(!). Továbbá a kipusztult **Lactobacillus elszaporodását is segíti**: egyrészt a csak neki kedvező pH milióval, másrészt a laktóz adásával, amely pótolja az ekkor hiányzó felszíni sejtek glikogénjét. A laktózt a leggyakoribb kórokozók nem "eszik"!
- ▶ Colpo-Cleaner Irrigátor átlátszó anyaga belülről tükörsíma, széles szája van, nem rugalmas, alig szív vissza, jól dezinficiálható. Csöve ívelt, követi a vagina tengelyét és flexibilis. Így a szívósan tapadó gombás lepedék az ülő és oldalsó boltozathoz is kitisztítható. Esztétikus.
- ▶ Vele adunk egy körültekintő, **színes tájékoztatót**. Használatukkal érhető el a restitutio ad integrum és kerülhető el a sok-sok relapsus.

Számos országban a vaginitis megoldása családorvosi teendő. Ez a MOK Háziorvosi Hatásköri Lista (1996) ajánlása is.

Az intrauterin tápláltság szerepe a cardiovascularis kockázati tényezők alakulásában 6–10 éves gyermekekben

Erhardt Éva dr., Molnár Dénes dr., Storcz Judit dr.¹, Márkus Anita és Török Katalin dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)

Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstan Intézet (igazgató: Kosztolányi György dr.)¹

Tekintettel az ellentmondó irodalmi adatokra, a szerzők intrauterin dystrophiás és koraszülött gyermekek utánvizsgálatát végezték el és az alacsony születési súly és a cardiovascularis rizikótényezők közti kapcsolatot tanulmányozták. A vizsgálatba 205 (121 fiú, 84 leány) 6–10 éves korú gyermeket vontak be, akiket négy csoportba osztottak: 1. csoport: érett, nem dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly, testmagasság és fejkörfogat a 10–97 percentilis között); 2. csoport: proporcionált dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly, testmagasság és fejkörfogat a 10 percentilis alatt); 3. csoport: diszproporcionált dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly a 10 percentilis alatt, testmagasság és fejkörfogat a 10–97 percentilis között); 4. csoport: koraszülöttek (37. gest. hét előtt születettek, születési súly, testmagasság és fejkörfogat a 10–97 percentilis között). A gyermekek átlagéletkora a négy csoportban, a vizsgálat időpontjában szignifikánsan nem különbözött egymástól. A proporcionált dysmaturusok nemcsak az érett kontrollcsoporthoz képest, hanem a koraszülöttekhez képest is elmaradnak, azaz a testsúlyuk és testmagasságuk szignifikánsan alacsonyabb (2. csoport vs 4. csoport: $p < 0,01$; 2. csoport vs 1. csoport: $p < 0,001$). Dislipidaemia a kontrollcsoportban 21%, a proporcionált dysmaturusokban 17%, a diszproporcionáltakban 16%, míg koraszülöttekben 28% volt, ami nem jelent szignifikáns különbséget. A vérnyomásokat vizsgálva a szisztolés és diasztolés értékek átlagában a négy csoportban szignifikáns különbséget kimutatni nem lehetett. A hypertonia gyakorisága az 1. és 3. csoportban azonos volt (12,5%), míg a proporcionált dysmaturusoknál 5,6% és a koraszülöttek között pedig 8,9%-nak adódott. Eredményeik azt mutatják, hogy alacsony súllyal született gyermekeknél 6–10 éves korban még nem mutathatók ki fokozott mértékben a cardiovascularis kockázati tényezők, azonban további vizsgálatok és az esetszám növelése szükséges ezen összefüggések további tanulmányozására.

Kulcsszavak: intrauterin tápláltság, cardiovascularis rizikótényezők

Role of intrauterine growth in later cardiovascular risk factors in children at the age of 6–10. There has been considerable interest in the possibility that prenatal events could influence the adult life. Adults who were small at birth have been reported to have higher blood pressure and increased risk of death from ischaemic heart disease, although there are some contradictory results. The aim of the present study was to determine the association between size at birth and later risk factors (hypertension, hyperinsulinism, hyperglycaemia and dyslipidaemia) in prepubertal children. The authors examined 205 children (121 boys, 84 girls) at the age of 6–10. They compared children born full term with normal weight, height and head circumference (1st group), the children born full term with birthweight, height and head circumference less than 10th centile (2nd group), children born full term with birthweight less than 10th centile and with normal length and head circumference (3rd group) and children who were preterm at birth (4th group). The age of children at the time of investigation was comparable in the four groups. Weight and height of the children in the 2nd group were significantly lower than in the 1st and 4th groups (2nd group vs 4th group: $p < 0.01$; 2nd group vs 1st group: $p < 0.001$). Dyslipidaemia was found 21% in the 1st group, 17% in the 2nd group, 16% in the 3rd group and 28% in pretermes. The mean of the systolic and diastolic blood pressures were similar in the four groups. Hypertension was 12,5% in the 1st and 3rd groups, 5,6% in the 2nd group and 8,9% among pretermes. According to the results cardiovascular risk factors can not be proved among children at the age of 6–10 who were born with low birthweight. Further studies are required to determine whether which stage of pregnancy might influence birthweight and later risk factors.

Key words: intrauterine growth, cardiovascular risk factors

A hypertonia, hyperinsulinaemia, csökkent glükóztolerancia, illetve a 2. típusú diabetes mellitus, hyperlipidaemia és az ezek talaján kialakuló cardiovascularis betegségek a felnőtt lakosság morbiditásának és mortalitásának igen jelentős tényezői. *Barker és mtsai* vizsgálataikban az előnytelen intrauterin környezet és cardiovascularis betegségek közötti kapcsolat legfontosabb elemének a magas vérnyomást tartották (2). A születési súly, mint a káros praenatalis hatások jelzője, fordított össze-

függést mutat a vérnyomással mind gyermek- (6, 13, 14, 18), mind felnőttkorban (3, 9, 14). További vizsgálatainkban (4) nemcsak a hypertonia, hanem az X-szindróma előfordulását is gyakoribbnak találták alacsony súllyal született felnőttekben. A leginkább veszélyeztetett populációnak azok a diszproporcionált dysmaturusok tűnnek, akiknek nagy placentájuk van, s akik felnőttkorban túlsúlyosak. E megfigyeléseket nem minden vizsgálat tudta megerősíteni (11), illetve van olyan irodalmi adat

(10), hogy a nagyon alacsony születési súlyú gyermekek-nél alacsonyabb vérnyomásértékeket találtak, mint normál születési súlyúak utánvizsgálata során.

A legújabb svéd vizsgálatok (16) is összefüggést mutattak ki az alacsony születési súly és a cardiovascularis betegségek között, igaz, hogy a legalsó születési súlyhatár 3250 g volt. Ez egy vegyes csoport, 1080–3250 g közötti újszülöttek tartoznak bele, de kérdéses, hogy e súlyhatár alapján beszélhetünk-e alacsony súlyú újszülöttekről. Hasonló probléma merül fel *Barker és mtsai* vizsgálatainál is, mivel nem teljesen tisztán definiálták a súlykategóriákat, azaz ők 2500, illetve 2950 g alatti újszülötteket tekintettek alacsony súlyúaknak.

Az utóbbi évek vizsgálata (7) hívták fel a figyelmet arra, hogy a praenatalis és perinatalis alul- vagy túltáplálás befolyásolja a késő gyermekkori és/vagy felnőttkori elhízás kialakulását. Ismert irodalmi adat (20), hogy pima indiánok között praediabeteses, diabeteses és nem diabeteses anyák gyermekeit vizsgálva nemcsak azt találták, hogy a diabeteses anyák újszülöttjei nagyobb születési súlyúak, hanem utánkövetéses vizsgálat során a későbbi életkorokban a diabeteses anyák gyermekei között az elhízás előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt, mint a praediabeteseseknél, illetve azoknál, akik nem szenvedtek diabetes mellitusban.

Tekintettel az irodalmi adatokra, felmerült a kérdés, hogy a cardiovascularis rizikófaktorok detektálhatók-e a „jól definiált” alacsony súlyú újszülötteknél, illetve az intrauterin (iu.) tápláltság szerepet játszik-e a rizikótényezők kialakulásában, és vajon csak az iu. dystrophiásoknál mutathatók-e ki ezen összefüggések. Ennek érdekében iu. dystrophiás és koraszülött gyermekek utánvizsgálatát végeztük el, az alacsony születési súly és a cardiovascularis rizikótényezők közti kapcsolatot tanulmányoztuk 6–10 éves, prepubertás korú gyermekekben.

Beteganyag és módszer

Összesen 350, korábban újszülött osztályunk ápolta, illetve klinikánk Újszülött Utógondozójában megjelent pácienszt hívtunk be levélben vizsgálatra a POTE Gyermekklinikára. A vizsgálatba 205, 6–10 éves korú gyermeket (121 fiú, 84 leány) vontunk be (részvételi arány 58,5%), akik előzetes, részletes felvilágosítást és szülői beleegyezést követően, önként vállalkoztak a vizsgálatra. (A többi gyermeket laccimváltozás miatt nem tudtuk elérni, vagy nem vállalták a vizsgálaton való részvételt.) A vizsgált gyermekek a perinatalis szakban intenzív terápiában (gépi lélegeztetés, vércsere stb.) nem részesültek, fejlődési rendellenesség, illetve bármely genetikai betegség és krónikus intrauterin infekció kizárható volt, valamint a jelen vizsgálat időpontjában egészségesegek voltak. Az érett, nem dysmaturus csoportot a klinikára kisműtéti beavatkozásokra, illetve kivizsgálásra felvett gyermekek alkották, akiket a műtétet, illetve a kivizsgálást követően visszarendeltünk a vizsgálatok elvégzésére. A gyermekeket négy csoportba osztottuk, a *Fekete és mtsai* (8) által kidolgozott standardok alapján, a következők szerint:

1. csoport: érett, nem dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly, testmagasság és fejkörfogó a 10–97 percentilis között); 2. csoport: proporcionált dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly, testmagasság és fejkörfogó a 10 percentilis alatt); 3. csoport: diszproporcionált dysmaturus (37. gest. hét után születettek, születési súly a 10 percentilis alatt, testmagasság és fejkörfogó a 10–97 percentilis között); 4. csoport: koraszülöttek (37. gest. hét előtt születettek, születési súly, testmagasság és fejkörfogó a 10–97 percentilis között). A testsúly mérése 0,1 kg pontosságú, digitális mérleggel, könnyű ruhában történt, míg a testmagasságot Holtain stadiomé-

terrel határoztuk meg 0,1 cm pontossággal. A bőrredővastagságot a test öt pontján (biceps, triceps, subscapularis, suprailliacalis, lábszár), bal oldalon mértük, három alkalommal. A bőrredővastagság adataiból *Parizkova és Roth* (19) képletével számítottuk a test zsírtartalmát. A zsírtmentes testsúlyt az aktuális testsúly és a test-zsírtartalom különbségéből nyertük. A vérnyomásméréseket többször, de legalább három alkalommal ugyanaz a személy végezte nyugalomban, ülő helyzetben, a jobb felkaron, előírásoknak megfelelően (12). A hypertonia szempontjából az Országos Csecsemő és Gyermekégeszségügyi Intézet 35. Módszertani level (17) ajánlásait vettük irányadónak. Hypertonianak tekintettük, ha a 3 mérés közül a a legalacsonyabb érték is meghaladta a kor-nak megfelelő 95 percentilis vérnyomásértéket.

Az antropometriai adatokon kívül laboratóriumi vizsgálatok történtek. Dislipidaemiát a magyar Atherosclerosis Társaság ajánlása alapján határoztuk meg (22), azaz összkoleszterinszint esetén $> 5,2$ mmol/l, trigliceridszint $> 1,1$ mmol/l (< 10 év), $> 1,5$ mmol/l (> 10 év) és HDL-koleszterin $< 0,9$ mmol/l. Hyperglykaemiának a 6,2 mmol/l feletti értékeket tekintettük, míg hyperinsulinaemiának a 20 μ mol/l felettieket. Amennyiben határérték feletti értéket kaptunk, minden esetben ellenőrzés történt, s akkor tekintettük kórosnak, ha a mért érték ismételtén is meghaladta az előzőekben megadottakat.

Az adatok statisztikai feldolgozásánál varianciaanalízist (ANOVA) és korrelációs számítását alkalmaztunk SPSS 7.5 for Windows statisztikai software (23) alkalmazásával.

Eredmények

A vizsgált gyermekek születéskor mért fontosabb antropometriai adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. A 4. csoport gesztációs kora szignifikánsan alacsonyabb ($p < 0,001$), mint a másik három csoportban. Az 1. csoport születési súlya szignifikánsan magasabb a többiekhez viszonyítva ($p < 0,001$), valamint szignifikáns különbséget találtunk a proporcionált dysmaturusok – valódi koraszülöttek (2. csoport vs 4. csoport: $p < 0,001$) és a diszproporcionált dysmaturusok – valódi koraszülöttek születési súlyában (3. csoport vs 4. csoport: $p < 0,001$). A születési testmagasságot vizsgálva a 3. csoport és az 1. csoport között nincs különbség, míg a proporcionált dysmaturusok és valódi koraszülöttek születési testmagassága szignifikánsan alacsonyabb, mint az érett újszülötteké és a diszproporcionált dysmaturusoké (1. csoport vs 2. csoport: $p < 0,001$; 1. csoport vs 4. csoport: $p < 0,001$; 2. csoport vs 3. csoport: $p < 0,001$; 3. csoport vs 4. csoport: $p < 0,001$). A koraszülöttek születési testhossza pedig szignifikánsan alacsonyabb, mint a proporcionált dysmaturusoké (2. csoport vs 4. csoport: $p < 0,001$). A születési fejkörfogó is szignifikánsan nagyobb az érett újszülötteknél összehasonlítva a többi csoporttal (1. csoport vs 3. és 4. csoport: $p < 0,001$; 1. csoport vs 2. csoport: $p < 0,05$).

A vizsgálat időpontjában a négy csoport életkora szignifikánsan nem különbözött egymástól. A fontosabb antropometriai adatokat a 2. táblázat tartalmazza. A vizsgálatkor mért antropometriai adatokból is jól látható az a tény, hogy a proporcionált dysmaturusok nemcsak az érett, kontrollcsoportéhoz képest, hanem a koraszülöttekhez képest is elmaradnak a késői fejlődésben, azaz a testsúlyuk és testmagasságuk szignifikánsan alacsonyabb (2. csoport vs 4. csoport: $p < 0,01$; 2. csoport vs 1. csoport: $p < 0,001$). Ugyanakkor a diszproporcionált dysmaturusok születéskor fennálló testsúlybeli elmaradása ebben az életkorban már nem észlelhető a kontrollokhoz viszonyítva, s testmagasságuk sem különbözik egymástól.

1. táblázat: A vizsgált gyermekek antropometriai adatai születéskor (átlag ± SD)

	Érett			Koraszülött (n = 90) 4. csoport
	nem dysmaturus (n = 24) 1. csoport	proporcionált dysmaturus (n = 90) 2. csoport	diszproporcionált dysmaturus (n = 25) 3. csoport	
Gesztációs kor (hét)	38,6 ± 2,7	39,0 ± 1,5	38,6 ± 1,4	33,9 ± 2,3**
Testsúly (g)	3227,5 ± 48,9	2212,0 ± 328,9	2385,2 ± 248,7**	1976,3 ± 489,3**
Testhossz (cm)	51,2 ± 2,8	45,6 ± 2,2**	49,8 ± 2,1	44,0 ± 3,9**
Fejkörfogat (cm)	34,4 ± 1,3	31,8 ± 1,7*	32,8 ± 1,0**	31,1 ± 3,4**

*p < 0,05, **p < 0,001

gesztációs kor: p < 0,001 4. csop vs 1., 2., 3. csop.

Testsúly: p < 0,001 1. csop. vs 2., 3., 4. csop.
2. csop. vs 4. csop.
3. csop. vs 4. csop. Testhossz: p < 0,001 1. csop. vs 2., 4. csop.
2. csop. vs 3., 4. csop.
3. csop. vs 4. csop. Fejkörfogat: p < 0,001 1. csop. vs 3., 4. csop.
p < 0,05 1. csop. vs 2. csop.

(magyarázat a szövegben)

2. táblázat: Antropometriai adatok a vizsgálat időpontjában (átlag ± SD)

	Érett			Koraszülött (n = 90) 4. csoport
	nem dysmaturus (n = 24) 1. csoport	proporcionált dysmaturus (n = 90) 2. csoport	diszproporcionált dysmaturus (n = 25) 3. csoport	
Életkor (hét)	8,8 ± 1,5	8,1 ± 1,5	8,7 ± 1,7	9,2 ± 1,6
Testsúly (kg)	32,2 ± 7,4	24,9 ± 7,2**	28,0 ± 8,6	30,1 ± 9,2
Testhossz (cm)	134,4 ± 10,1	122,6 ± 9,3**	128,2 ± 9,9	130,3 ± 8,3
BF (%)	22,9 ± 6,8	20,5 ± 5,9	20,2 ± 4,4**	20,9 ± 6,4
LBM (kg)	24,4 ± 4,2	19,6 ± 4,6**	22,2 ± 6,7**	23,4 ± 6,2

*p < 0,01, **p < 0,001

Testsúly: p < 0,001 1. csop. vs 2. csop.
p < 0,01 2. csop. vs 4. csop. Testhossz: p < 0,001 1. csop. vs 2. csop.
2. csop. vs 4. csop. BF: p < 0,001 1. csop. vs 3. csop.
LBM: p < 0,001 1. csop. vs 2., 3. csop.
p < 0,01 2. csop. vs 4. csop.

(magyarázat a szövegben)

A test zsírtartalma (BF = body fat) a diszproporcionált dysmaturusokban szignifikánsan alacsonyabb, mint a kontrollcsoportban (p < 0,001), míg a többi csoport között szignifikáns eltérés nincs. A zsírmentes testtömeget (LBM = lean body mass) vizsgálva a proporcionált dysmaturusoknál mutatható ki szignifikáns különbség mind a kontrollhoz, mind a koraszülöttekhez képest (2. csoport vs 1. csoport: p < 0,001; 2. csoport vs 4. csoport: p < 0,01), míg a diszproporcionált dysmaturusok LBM-je az érett újszülöttekéhez képest szignifikánsan alacsonyabb (p < 0,001).

A laboratóriumi paraméterek – amelyek a 3. táblázatban láthatók összegezve – a normális tartományon belül helyezkednek el, és ezek átlagai nem különböznek egymástól a négy csoportban. Az individuális értékeket figyelembe véve az egyes csoportokban meghatároztuk a hyperglykaemia, hyperinsulinaemia, dislipidaemia és hypertonia gyakoriságát. Hyperglykaemiát egy esetben a diszproporcionált dysmaturusok, míg egy esetben pedig a koraszülöttek között találtunk. Hyperinsulinaemia is egy esetben a 4. csoportban, valamint három esetben pedig a 2. csoportban fordult elő. Az érett újszülöttekben hypercholesterinaemia három gyermeknél, hypertrigliceridaemia csökkent HDL-koleszterinszinttel együtt egy gyermeknél volt mérhető. A 2. csoportban, azaz a propor-

cionált dysmaturusoknál hypercholesterinaemia 7 esetben, hypertrigliceridaemia 11 esetben, míg csökkent HDL-koleszterinszint 1 esetben fordult elő. A 3. csoportban hypercholesterinaemia egy gyermeknél volt hypertrigliceridaemiával együtt, míg az utóbbi még három esetben előfordult, és a HDL-koleszterinszint egy esetben volt alacsonyabb a normálisnál. A koraszülöttek között 10 esetben mértünk hypercholesterinaemiát és 15 esetben magas trigliceridszintet. Ezek alapján a dislipidaemia a kontrollcsoportban 21%, a proporcionált dysmaturusokban 17%, a diszproporcionáltakban 16%, míg koraszülöttekben 28%. Ez a négy csoport között nem jelent szignifikáns különbséget.

Korrelációanalízist végeztünk a gesztációs kor és a különböző laboratóriumi vizsgálatok, valamint a születési súly és a laboratóriumi, illetve vérnyomásértékek között, mely során szignifikáns összefüggést kimutatni nem lehetett.

A vérnyomásokat vizsgálva a szisztolés és diasztolés értékek átlagában a négy csoportban szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk (4. táblázat). A hypertonia gyakorisága az 1. (kontroll) és 3. (diszproporcionált dysmaturus) csoportban azonos (12,5%), míg a proporcionált dysmaturusoknál 5,6% és a koraszülöttek között pedig 8,9%-nak adódott.

3. táblázat: Laboratóriumi eredmények (átlag ± SD)

	Érett			Koraszülött (n = 90) 4. csoport
	nem dysmaturus (n = 24) 1. csoport	proporcionált dysmaturus (n = 90) 2. csoport	diszproporcionált dysmaturus (n = 25) 3. csoport	
Vércukor (mmol/l)	4,9 ± 0,8	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,8	4,6 ± 0,5
Inzulin (µE/m/l)	7,0 ± 5,2	6,4 ± 5,1	5,9 ± 3,7	6,2 ± 3,7
Koleszterin (mmol/l)	4,5 ± 0,8	4,3 ± 0,7	4,5 ± 0,6	4,4 ± 0,7
HDL-kol. (mmol/l)	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,3
Triglicerid (mmol/l)	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,4
Apoa1 (mmol/l)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,2
Apoa2 (mmol/l)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3

(magyarázat a szövegben)

4. táblázat: Vérnyomásértékek alakulása a vizsgált gyermekekben (átlag ± SD)

	Érett			Koraszülött (n = 90) 4. csoport
	nem dysmaturus (n = 24) 1. csoport	proporcionált dysmaturus (n = 90) 2. csoport	diszproporcionált dysmaturus (n = 25) 3. csoport	
Szisztolés (Hgmm)	112,8 ± 9,7	109,1 ± 9,3	108,1 ± 14,0	111,2 ± 10,3
Diasztolés (Hgmm)	66,3 ± 9,7	63,0 ± 8,2	62,3 ± 10,3	65,1 ± 9,3

Magyarázat: a feltüntetett értékek a három vérnyomásmérés átlagát reprezentálják a különböző csoportokban

Megbeszélés

Irodalmi adatok alapján a felnőttkori cardiovascularis megbetegedések eredetét, illetve azok rizikófaktorait a korai gyermekkorra vezeték vissza (14). Az utóbbi évek vizsgálatai (7, 20) hívták fel a figyelmet arra, hogy az intrauterin alul- vagy túltápláltságnak szerepe lehet a későbbi gyermekkorban, illetve felnőttkorban elhízásban. Az első vagy második trimeszterben elszünetett „éhezés” vagy „túltáplálás” hatást gyakorolhat a hipotalamusz éhségközpontjára. A harmadik trimeszterben történt „éhezés” valószínűleg csökkenti az adipociták replikációját, míg a harmadik trimeszteri „túltápláltság” adipocita hyperplasiát okozhat, s így későbbi elhízáshoz vezethet. Az alacsony súlyú újszülöttek esetében a hipertónia és diabetes rizikója nő (4), de nem lesznek elhízottak. Lehet, hogy a gyermekek „metabolikusan kövér, normál súlyú egyének” (7). Az egyes szövetek érése különböző periódusban történik az embrionális élet során, ezért a terhesség alatt megváltozott táplálkozás hosszú távú következményei attól függenek, hogy ez mikor érte a szervezetet és mennyi ideig tartott. A csökkent tápláltsághoz történő metabolikus adaptáció összefüggésben van a magzati és placentaris hormonok koncentrációváltozásával. Az inzulin és az inzulinhoz hasonló növekedési faktorok gyorsan reagálnak az intrauterin tápanyag-ellátottság változására (21). A korai terhességben elszünetett tápanyagbevitel a placenta megnagyobbodásához vezet, mintegy adaptációként arra, hogy minél több tápanyagot legyen képes biztosítani a foetus számára.

A szisztolés vérnyomás a születési súllyal fordított, a placenta súlyával pedig egyenes arányosságot mutat (5). Ahogy a bevezetőben már szóltunk róla, a leginkább veszélyeztetett populációnak az irodalmi adatok alapján (3, 4) azok a diszproporcionált dysmaturusok tűnnek,

akiknek nagy placentájuk van, és akik felnőttkorban túlsúlyosak. Állatkísérletek alapján a placenta glükokortikoid barrierfunkciójának csökkenése (11β-hidroxiszteroid dehidrogenáz csökkent aktivitás) nagy placentát és dysmaturitást, majd felnőttkorban hipertóniát okoz.

Jelen vizsgálatunkban, a 6–10 éves korú gyermekek között a diszproporcionált és proporcionált dysmaturusok között a cardiovascularis rizikótényezők tekintetében szignifikáns különbséget kimutatni nem lehetett. *Whincup és mtsai* (25) sem tudtak összefüggést kimutatni az alacsony születési súly és a glükózintolerancia között, valamint francia szerzők (15) sem találtak különbséget normál és alacsony súlyú újszülöttek lipid-, éhgyomri vércukor- és vérnyomásértékeiben. A legújabb svéd (16) vizsgálatok viszont megerősítették az összefüggést az alacsony születési súly és a cardiovascularis betegségek kifejlődése között, azaz a szív- és érrendszeri betegségekben elhunyt férfiak arányszáma a születési súly emelkedésével csökkent, míg ez a nőknél nem volt szignifikánsan kimutatható.

Az általunk vizsgált laboratóriumi értékek átlagában nem találtunk szignifikáns különbséget a négy csoport között. A dislipidaemia és hipertónia gyakoriságát tekintve sem lehetett kimutatni szignifikáns különbségeket. A kontroll, 1. csoportban mutatkozó gyakoribb előfordulás az alacsonyabb esetszámmal magyarázható. Az esetszám növeléséhez újabb gyermekek vizsgálata lenne szükséges, nehéz azonban teljesen egészséges gyermekeket önkéntes vizsgálatba bevonni. Az alacsonyabb esetszámmal magyarázható talán az is, hogy vizsgálatunkban nemi különbséget nem lehetett kimutatni a dislipidaemia és a hipertónia előfordulásában, ami pedig a svéd vizsgálatok (16) eredményei alapján feltételezhető lenne. Meglepő az, hogy a dislipidaemia a prepubertás korú magyar gyermekek körében igen gyakori

(16–28%), míg a Szamosi és mtsai által végzett felmérés 5%-os gyakoriságot közöl (24). Ez egy bizonyíték arra, hogy a helytelen táplálkozás következményei már gyermekkorban megjelennek, azonban a cardiovascularis betegségek kifejlődésében a későbbi életkorban bekövetkező hatások is szerepet játszanak. Az általunk vizsgált rizikótényezőknél kívül más faktorok is hatást gyakorolnak a szív- és érrendszeri betegségek kialakulására, úgymint az oxidatív stressz, csökkent antioxidáns-kapacitás stb. Antal és mtsai (1) alacsony súllyal született adolescentekben vizsgálták a lipidértékeket, de szignifikáns különbséget ebben az életkorban sem tudtak még kimutatni a normál súllyal született kontrollcsoport értékeihez képest.

Tekintettel arra, hogy a születési súly, cardiovascularis betegségek és rizikófaktorai a populáció egészségi állapotának fontos mutatói, ezért az ezek közötti esetleges összefüggések igen nagy jelentőségűek lennének, és elősegítenék az elhízás, illetve cardiovascularis betegségek megelőzését. Jelen eredményeink azt mutatják, hogy alacsony súllyal született gyermekeknél (proporcionált, diszproporcionált dysmaturusok, koraszülöttek) 6–10 éves korban még nem mutathatók ki fokozott mértékben a cardiovascularis kockázati tényezők.

IRODALOM: 1. Antal, M., Ágfalvi, R., Nagy, K. és mtsai: Lipid status in adolescents born with low birth weight. *Z. Ernährungswiss.*, 1998, 37, Suppl 1, 131–133. – 2. Barker, D. J. P., Osmond, C., Law, C. M.: The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchiolitis. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 1989, 43, 237–240. – 3. Barker, D. J. P., Osmond, C., Golding, J. és mtsai: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 1989, 298, 564–567. – 4. Barker, D. J. P., Hales, C. N., Fall, C. H. D.: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 1993, 36, 62–67. – 5. Benediktson, R., Lindsay, R. S., Noble, J. és mtsai: Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*, 1993, 341, 339–341. – 6. Cater, J., Gill, M.: The follow-up study: medical aspects. In *Low birth weight, a medical, psychological and social study*. John Wiley, Chichester, 1984, 191–205. old. – 7. Dietz, W. H.: Critical periods in childhood for the development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994, 59, 955–999. – 8. Fekete M., Halász M., Járai I. és mtsai: Kiegészített magzati súly-, hossz- és fejkörfogató-növekedési görbék a 28–43. terhességi hetekben. *Gyermekgyógyászat*, 1974, 25, 303–310. – 9. Gennser, G., Rymark, P., Isberg, P. E.: Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *BMJ*, 1988, 296, 1498–1500. – 10. Hack, M., Weismann, B., Fanaroff, A.: Blood pressure during childhood. Comparison of very low birth weight children to normal birth weight controls (abstract). *Ped. Res.*, 1990, 27, 931. – 11. Higgins, M., Keller, J., Moore, F. és mtsai: Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan I. Blood pressure in young people and its relationship to personal and familial characteristics and complications of pregnancy in mothers. *Am. J. Epidemiol.*, 1980, 111, 142–155. – 12. Horan, M. J.: Report of the Second Task Force on blood pressure control in children. *Pediatrics*, 1987, 79, 1–25. – 13. Law, C. M., Barker, D. J. P., Bull, A. R.: Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, 1291–1295. – 14. Law, C. M., deSwiet, M., Osmond, C.: Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout of life. *BMJ*, 1988, 296, 1498–1500. – 15. Leger, J., Levy-Marchal, C., Bloch, J.: Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*, 1997, 315, 341–347. – 16. Leon, D. A., Lithell, H. O., Vagerö, D.: Reduced fetal growth rate and increase risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–1929. *BMJ*, 1998, 317, 214–215. – 17. Az Országos Csecsemő és Gyermekégeszségügyi Intézet 35. sz. Módszertani Levél. Gyermekkor Hypertonia.

Gyógyszereink, 1987, 37, 97–128. – 18. Ounsted, M. K., Cockburn, J. M., Moar, V. A.: Factors associated with the blood pressures of children born to women who were hypertensive during pregnancy. *Arch. Dis. Child.*, 1985, 60, 635. – 19. Parizkova, J., Roth, Z.: Assessment of depot fat in children from skinfold thickness measurements by Holtain caliper. *Hum. Biol.*, 1972, 44, 613. – 20. Pettit, D. J., Baird, H. R., Aleck, K. A. és mtsai: Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 242–245. – 21. Rocchini, A. P.: Fetal and pediatrics origins of cardiovascular disease. *Cur. Op. in Ped.*, 1994, 6, 591–595. – 22. Romics L., Szollár L., Zajkás G.: Az atherosclerosis összefüggő zsírsanyagcsere zavarok kezelése. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 227–228. – 23. SPSS 7.5 for Windows, Standard Version, SPSS Inc., 1995. – 24. Szamosi, T., Szamosi, A., Mihádkák, K. és mtsai: Children of families with accumulated risk of coronary heart disease (CHD). Is this a problem of the dysfunction of lipid metabolism alone? In *Current trends of the prevention of atherosclerosis in childhood*. Szerk.: Szamosi T. NRK Studios Bt., Budapest, 1994, 30–35. old. – 25. Whincup, P. H., Cook, D. G., Adsheed, F. és mtsai: Childhood size at birth to glucose and insulin levels in 10–11 year-old children. *Diabetologia*, 1997, 40, (3), 319–326.

(Erhardt Éva dr., Pécs, József A. u. 7. 7623)

„Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe

Tramadol®

Tramadolum

*A varázslók ősidők óta tudják a titkot a fájdalom ellen.
Mi most kezébe adjuk ezt a titkot:*

Tramadol®





**SLOVAKOFARMA
HUNGARY**

OGYI-T: 6727



AZ ÁR A KÜLÖNBSÉG

MINŐSÉGI DE OLCSÓ GENERIKUS KÉSZÍTMÉNYEK AZ ALIUD PHARMÁTÓL

Doxycyclin AL kapszula
ISDN AL retard kapszula

Diclofenac AL injekció
Terbutalin AL retard kapszula



Képviselet: MD&B Kft.
1121 Budapest, Arató köz 1.
Tel./Fax: 249-3343
e-mail: mdb.kft@mail.datanet.hu

Az aortadissectio klinikai tüneteinek differenciáldiagnosztikai jelentősége

Mészáros István dr.

Városi Kórház, Sümeg

Az acut aortadissectio nem túl ritka betegség, amelyben bármely, az aortából induló artéria érintve lehet, és ennek következtében bármely szerv vagy szervrendszer ischaemiássá válhat. Ezáltal igen változatos klinikai kép alakulhat ki. A betegség tüneteit migráció jellemzi, amely értékelésüket nehezítheti. Célszerű az aortadissectio tüneteit cardialis, pulmonalis, cerebrialis és neurológiai, abdominalis, valamint renalis csoportokba sorolni. Mindez, különösen több szerv vagy szervrendszer érintettsége esetén, segítséget nyújthat. Jelentős differenciáldiagnosztikai támpont az anamnézis és az észlelt tünetek gondos értékelése és alakulásuk fgyelemmel kísérése.

Kulcsszavak: aortadissectio, differenciáldiagnosztika, cardialis, pulmonalis, cerebrialis és neurológiai, abdominalis és renalis tünetek

Az aortadissectio (D) patológiájából adódó súlyos anatómiai és funkcionális károsodások – valamely, de gyakran több szerv vagy szervrendszer ischaemiáját okozván – a legkülönbözőbb klinikai tünetek szokatlan társulását eredményezhetik. Emiatt ma is gyakori a téves diagnózis (47). Jelentős differenciáldiagnosztikai problémát jelenthetnek a betegség kapcsán előforduló akut cardialis, pulmonalis és más intrathoracalis, neurológiai, hasi és renalis tünetek, végtagartéria-elzáródások, hypertoniás krízisek, ismeretlen eredetű lázak, valamint egyes véralvadási zavarok (2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 18, 33, 34, 35, 44–49.).

Az aortadissectio incidenciáját általában 5–10 eset/1 millió lakos/évre becsülik (2, 15). Ezzel szemben, definiált populációkon folytatott vizsgálatok szerint évente 20–40 eset/1 millió lakos az előfordulás (16, 31, 38). Munkacsoportunk 26 éven át mintegy 106 000 fős definiált lakosságon folytatott longitudinális vizsgálata szerint Magyarországon évente minimum 300 új esettel számolhatunk (31). A kezeletlen vagy inadekvát kezelésben részesült betegek egy hónapon belüli mortalitása 90% körüli (2, 16, 18, 31, 43). Napjainkban az aortadissectio diagnosztikai lehetőségei – az UH, CT, MRI, valamint az angiográfia birtokában – kitűnőek, a korszerű gyógyszeres és sebészeti kezelés alkalmazásával pedig a betegek jelentős hányada megmenthető (30).

Az aortadissectio differenciáldiagnosztikája során figyelembe veendő a betegség predispozíciós tényezői

Rövidítés: AMI = akut miocardialis infarktus

The symptoms of aortic dissections: Differential diagnostic significance. Acute aortic dissection is a relatively common catastrophic illness, in which the circulation of any major artery arising from the aorta may be compromised and any organ or organ system may become ischemic. Hereby a protean clinical picture may be developed. This disease is characterized by migration of symptoms which may be difficult to evaluate. It is expedient to range the various symptoms produced by aortic dissection among cardiac, pulmonary, cerebral and neurologic, abdominal and renal groups. This may be especially helpful diagnostically if more than one system has been involved. An accurate differential diagnosis can be made if the history and presented signs are carefully evaluated.

Key words: aortic dissection, differential diagnosis, cardiac, pulmonary, cerebral and neurological, abdominal and renal symptoms

is, mint a hypertonia, veleszületett vagy szerzett kötőszöveti rendszerbetegségek (például Marfan-, Ehlers–Danlos-, Turner- és Noonan-szindrómák), arteritis temporalis, SLE, congenitalis cardiovascularis betegségek, bicuspidalis vagy unicomissuralis aortabillentyű, coarctatio aortae, továbbá megelőző szív- vagy aortaműtétek és invazív vizsgálatok, előrehaladott arteriosclerosis, terhesség és kokainabusus (10, 11, 14, 47).

Kezdeti fájdalom

A kezdeti fájdalom az aortadissectio jellegzetes vezető tünete. Előfordulása 90% körüli (10, 11, 27, 40, 44, 45). Olykor enyhe vagy mérsékelt, de az esetek háromnegyedében igen intenzív. Rendszerint csapásszerűen hirtelen, maximális intenzitással kezdődik, jellemzője a kisugárzás és a dissectio progressziójával szinkron migráció. A betegek „hasító”, „tépő”, „szaggató”, „késszúrásszerű”, „görcsös” vagy „elviselhetetlen” jelzőkkel illetik. Általában tartós, nem enyhülő nyugtalansággal és halálfélelemmel jár, intenzitását a helyzetváltoztatás, így a felalás járkálás, az összegörnyedés – amelyek e betegség esetén igen gyakoriak – nem csökkentik, erőlyes fájdalomcsillapítást igényel. Kezdeté a fájdalommal járó esetek 80–90%-ában a mellkasban és mintegy 10%-ban az epigastriumban van. Kardinális szabály, ha a betegnek mellkasi fájdalma van, amely az aortadissectio „kulcstünet”-ének tekintendő (22), fel kell vetődnie az aortadissectio

lehetőségének is. Ritkán a torok, nyak, állkapocs, fogak, arc, fül, váll, csípő és a végtagok a kezdeti fájdalom helyei. Előfordulhat, hogy a mellkasi fájdalmat, kezdeti fájdalomként, megelőzhetik a perifériásak (2, 3, 4, 10–12, 18, 20, 27, 44–48).

Összefüggés van a primer intimaszakadás és a kezdeti fájdalom, valamint a progresszió és migráció lokalizációja között. A proximalis dissectiók fájdalma általában a mellkas elülső részébe substernalisan vagy praecordialisan, a distalisoké pedig interscapularisan a hátba és/vagy az epigastriumba lokalizálódik. A kisugárzó fájdalom az intenzív kezdeti fájdalomhoz társult, annak enyhülésével vagy megszűnésével elmúlik. A migráló fájdalom a dissectio progressziójával haladva, annak kiterjedését és ezzel útját is jelzi. A fájdalmas periódust rövidebb-hosszabb, órákig, esetleg több napig tartó fájdalomlatlan latens periódus, a „window in the spectrum of pain” (10) követi, amely lehetőséget nyújt a beteg szekunder transzportjára és további ellátására. Megszűntét rendszerint a dissectio aortarupturához vezető progressziója miatti rekurrens fájdalom vagy hirtelen halál okozza (10, 19, 27, 43). A fájdalommentesség oka többnyire szenzoriumzavar, illetve kóma (11). Emellett azonban az esetek 5–10%-ában valódi fájdalom nélküli esetek is előfordulnak, amelyek a krónikus esetekben kétszer gyakoribbak, mint az akutokban (2, 3, 4, 10, 11, 18, 20, 27, 28, 30, 44, 48). A fájdalom anamnézisével, dinamikája és az észlelt tünetek gondos követésével, olykor nagy valószínűséggel feltételezhető az aortadissectio diagnózisa (2, 18, 27, 44–48).

Az aortadissectio klinikai tüneteit az érintett szervek, illetve szervrendszerek szerint célszerű csoportosítani (3, 4).

Cardiovascularis tünetek

Az aortadissectio leggyakoribb tünete – néha a beteg katasztrofális állapota ellenére is – a *hypertonia*, amely a betegség fő etiológiai tényezője. Anamnézis szerinti előfordulása 60–90%, amely az akut esetek felvétele idején természetesen jóval alacsonyabb (27, 32). A distalis dissectiókban gyakoribb, mint a proximalisokban, ebben szerepük lehet az isthmus aortae területéről induló reflexhypertoniát kiváltó feszítő ingereknek is. Sajátos jelenség, hogy a shock klinikai tünetei (sápadtság, veritékezés, hűvös-nyirkos bőr) mellett a betegnek olykor hypertóniája van. Oka az a. renalis(ok) perfúziós elégtelensége miatti veseischaemia, amely terápiásan nehezen befolyásolható hypertóniás krízist válthat ki. Ezáltal annak az aortadissectió betegnek is lehet magas tenziója, aki korábban nem volt hypertóniás (2, 10–12, 15, 20, 25, 27, 28, 41, 44–49).

A *shock* az esetek mintegy harmadában észlelhető, jelentős hányada hypertóniával jár (18, 27, 32). A hypertóniával szemben, a proximalis dissectiókban gyakoribb. Kiváltója legtöbbször az aortadissectio leggyakoribb és egyben katasztrofális szövődménye az aortaruptura, de okozhatja hypovolaemia vagy akut szívelégtelenség is. Az aortaruptura keletkezésének ideje kiszámíthatatlan. Az esetek ötödében-harmadában (!), a dissectio kezdete után percekkel-félórával bekövetkezhet, és ekkor rend-

szert hirtelen halált okoz. Emiatt a betegség prehospitalis halálozása 20–30%, sőt efeletti is lehet (2, 16, 31, 43). A hospitalis szakban bármikor, a poszthospitalisban pedig akár évek múltán is keletkezhet aortaruptura (10). Az aorta az esetek mintegy 80%-ában a pericardiumba, 15%-ában a pleuralis részbe, továbbá a mediastinumba, a peritonealis ürbe, ritkán a szívbe (pitvarokba, j. kamrába), tüdőbe és az oesophagusba rupturál (2, 10, 18–32, 43, 44), de leírtak aortoentericus fistulát is (1). A szív-megállás oka legtöbbször a szívtamponád, amely általában hirtelen alakul ki. Tünetei: tachycardia, dyspnoe, cyanosis, orthopnoe, nagyvérköri pangás jelei, mint telt nyaki vénák, magas centrális vénás nyomás, pangásos máj, paradox vénapulzáció, a haemopericardium EKG-, UH- és röntgenjelei. A pericardialis vérzés ritkán szívágó, mikor is dörrszörej jelezheti a kezdetét. Az aortadissectio ritkán brachycardiával jár, amelyet vagustónus-fokozódás vagy a septum interatriale haematómája okoz (2, 6, 10, 13, 18, 27, 32, 37, 44–48).

Az *aortainsufficiencia* előfordulása az akut proximalis dissectiókban 50% körüli (10–13, 15, 18, 28, 44–48). Az általa okozott akut szívelégtelenség mégis jóval ritkább közvetlen halálok, mivel a beteg legtöbbször aortaruptura miatt hirtelen meghal. A keringési elégtelenség korai jeleinek (tachycardia, dyspnoe, cyanosis) váratlan megjelenése aortarupturára utal (2, 27). Előfordulnak aortainsufficiencia perifériás jelei is, mint a pulzusamplitúdó kiszélesedése, a Corrigan- és Quincke-pulzus, a Duroziez-zörej, valamint a Traube-féle „pistol shot” artériás hang (18, 44, 47). A hirtelen keletkezett szívelégtelenség esetén, különösen ha az mellkasi fájdalommal jár, gondolni kell az akut aortadissectio lehetőségére is. A kongesztív szívelégtelenség többnyire a krónikus aortadissectio eseteiben fordul elő (28, 32, 46).

A *szívzörejek* nagyobb hányada a bázison, a kisebb a csúcson hallható, szisztolések, diasztolések és szisztolés-diasztolések lehetnek (18). Az aortadissectióra utaló legnagyobb diagnosztikai értéke – különösen egyidejű mellkasi vagy hasi fájdalom és hypertonia mellett – az aorta felett frissen jelentkezett diasztolés zörejek van, amely jellemző anamnézis mellett, patognomisztikus jel (3, 4, 18, 27). Ez elkülönítendő az ugyancsak diasztolés vérnyomáscsökkenéssel járó semilunaris billentyűperforáció és a Valsalva-sinus aneurysmája diasztolés, továbbá a coarctatio aortae diasztolésba átnyúló interscapularis zörejétől. E három elváltozást nem kíséri súlyos fájdalom és shock, a rupturált vitorla pedig már korábban beteg volt (2, 18, 27). A súlyos akut kongesztív szívelégtelenség elfedheti a szívzörejeket és a perifériás értüneteket (12, 45). A tágult disszekált thoracalis aorta pulzációja a sternoclavicularis ízület pulzálását (29), valamint az emelő szívcsúcslökés extrém fokozását okozhatja (32).

Az aortából induló bármely artéria eredésében *szűkület* vagy *elzáródás* keletkezhet 1. a dissectio betörése, 2. az állumen haematómája okozta kompresszió és igen ritkán 3. az értörzs ostiumának a primer intimaszakadás lebonye általi fedése révén. Az esetek 20–60%-ban előfordulhatnak (7–10, 18, 19, 27, 28–30, 32, 44). Következményeik az érintett szervek ischaemiájából származó tünetek. Nem ritka az a. coronariák szűkítése, de AMI csak az esetek 1–2%-ában alakul ki (10, 32, 45–47). A végtagokon a vérnyomás és a pulzus csökkenését (pseudo-

hypotonia) vagy megszűnését okozzák, az akut artériás embolia klinikai képével (7, 10–12, 18, 19, 44–48). A csökkent vagy megszűnt pulzusú végtag többnyire hideg, sápadt, csökkent motoros és szenzoros funkciójú (9–12, 18, 27, 48). A pulzus csökkenése vagy hiánya az aortadissectio diagnózisát alátámasztó értékes tünet, amely azonban transiens is lehet, mikor is megszűnésének oka lokális spontán refesztráció magába az érintett artéria lumenébe, vagy az ostiumot elzáró intimalebny elmozdulása (10, 32, 44). A végtagok ischaemiája – különösen az alsóké – az aortadissectio bevezető tünete is lehet. Az artériás elzáródást embolia is okozhatja. A pulzus erejét a szűkület mellett a vérnyomás, az esetleges spontán refesztráció és az intimalebny mozgása is befolyásolja (7, 10, 18, 44–48).

Részlegesen elzáródott perifériás artériákban keletkeznek a surranó zörejek, amelyek általában szisztolések, de lehetnek szisztolés-diasztolések (Duroziez-zöreje) is. Leggyakrabban az aa. femorales felett, de előfordul szisztolés surranás a hasi aorta, valamint a thoracalis és lumbalis gerinc felett és az utóbbiakat coarctatio aortae is okozhatja. A szív- és érzőzörejek intenzitása a tenzióval változik (2, 11, 12, 18, 27, 44).

Jóval ritkább a *vénás törzsek érintettsége*. A tágabb aorta, az intrathoracalis folyadékgyülemek, főként a haemopericardium, a cardialis dekompenzáció miatt megemelkedett vénás nyomás, a v. cava sup., a v. brachiocephalica vagy más nyaki és mellkasi vénák vérenek visszaáramlását akadályozva, egy vagy kétoldali vénatágulatot okozhatnak. Legkifejezettebb formája a vena cava superior-szindróma (VCS), amelyek a vállaktól lefelé oedema és cyanosis, valamint a nyakon és thoraxon a felületes vénák tágulata jellemző. Krónikus dissectio esetén a mediastinum szervült haematómája is okozhatja és betrombotizálódhat (10, 12, 18, 27, 44–48).

Az aortadissectio esetében a téves klinikai diagnózisok többségét az AMI képezi (47). Az aortadissectióval szemben, az AMI kezdeti fájdalmait gyakran anginás panaszok előzik meg. Bár ugyancsak gyakran lép fel váratlanul a fájdalom, de általában retrosternalis, ritkán epigastriális, növekvő intenzitású és oppresszív jellegű. Ugyancsak kisugárzik az egész mellkasba, a hátba, nyakba, állkapocsba és a felső végtag(ok)ba. A tenzió többnyire alacsony. A hypertonia perzisztenciája aortadissectio mellett szól. A syncope AMI-ban ritka, aortadissectióban pedig viszonylag gyakori (27). A beteg nyugtalansága AMI-ban mérsékeltebb. Különös jelentőségű e két betegség elkülönítése az AMI fibrinolitikus kezelésének tervezése esetén (21). Fő diagnosztikai támpont az EKG-monitorozás és a nekroenzimek mérése. Aortadissectióra jellemző EKG-jel vagy rutin laboratóriumi eljárás nincs, azonban utóbbi kidolgozásával próbálkoznak (24). Bár a myocardialis nekroenzimek aktivitása rendszerint normális, előfordul, hogy a coronariaszűkítések dissectio okozta gyakori stenosis miatt észlelhetők szívizom-ischaemiára utaló EKG-eltérések és CK-MB-, valamint LDH-aktivitás-emelkedések (32). Utóbbi a haematómákban történő haemolysis is okozhatja (45), elkülönítésük az LDH-frakciók vizsgálatával történik. A pericardialis dörzszöreje, szívinfarktus és uraemia kizárásával, aortadissectióra utal. A végtagok pulzusdifferenciája nem zárja ki minden esetben az AMI-t, mivel ennek

is lehet – bár igen ritkán – perifériás embolia a szövődménye (2, 10, 27). Az akut szívinfarktus diagnózisának megerősítése nem nélkülözheti az aortadissectio kizárását, vice versa. Feladatot képezhet – különösen fájdalom nélküli esetekben – az aortadissectio valódi aortaaneurysmától és igen ritkán az aorta haustriációjától történő elkülönítése (23).

A rutin mellkas-röntgenfelvétel ma sem szorult ki az aortadissectio diagnosztikájából. Az általa mutatott aortakontúr-abnormalitások és mellkasi folyadékárnyékok ugyancsak értékes útbaigazító jelek lehetnek (13, 30, 47, 48).

Respiratorikus tünetek

A mellkasi fájdalom, a tachycardia, tachypnoe, dyspnoe és a pleuralis effusio tág lehetőséget ad az aortadissectio akut tüdőbetegségekkel történő összetévesztéséhez. Az AMI-t követően, a *tüdőembolia* az aortadissectio leggyakoribb téves diagnózisa, ritkán a tüdőinfarktus, bronchopneumonia, tüdő- vagy mediastinalis tumor és a tuberculosis (2, 3, 4, 18, 46). Distalis dissectióknál a fájdalommal járó mellkastompulat érintetlen aorta ascendens mellett, ugyancsak tévedéshez vezethet (2). A bal mellkásfél haematómái leggyakoribb oka a distalis disszekált aorta, amely négyezer-öttször gyakrabban rupturál a bal pleuralis részbe, mint a jobb oldaliba. A mellkastompulatot ritkábban serosus exsudatum okozza, amely azonban véres is lehet. Az aortadissectio a tracheát is komprimálhatja (2, 17, 18, 45–46).

A légzésre fokozódó mellkasi fájdalom, dyspnoe, orthopnoe hirtelen fellépte ugyancsak baljós jel. Intrathoracalis vérzésre, a dissectio a. pulmonalisba törésére vagy a pitvarok kompressziójára utalhat (2, 18, 27). Az orthopnoe leggyakoribb a krónikus aortadissectiókban, amelyekben makacs cardialis dekompenzáció fő klinikai jele lehet (18). A tachypnoe a szövődménymentes aortadissectiókban csupán melléklelet. A vérzés tüdőbe, illetve a bronchialis rendszerbe törése haemoptysis okoz, előfordulása 2–5% körüli. A haemoptysishez haematemesis társulhat a felkőhögött vér lenyelését követően, sőt az aortadissectio bevezető tüneteiként is jelentkezhet (32). A mediastinalis haematómák rekedtséget, dysphoniát vagy aphonyát okozhatnak a n. recurrens kompressziója következtében, de előidézhethet ezeket az aortadissectióhoz társuló cerebriális laesio is. Előfordul köhögés és ritkábban csuklás is, amelyek a krónikus esetekben cardialis elégtelenséggel lehetnek összefüggésben (18).

Neurológiai tünetek

Az igen változatos neurológiai tüneteket az agyat, a gerincvelőt és végtagokat ellátó artériák stenosisa vagy obstrukciója miatti ischaemia okozza, amely többnyire necrosis nélküli, de szövetnecrosis is járhat (9, 34, 50). Irodalmi előfordulások 11–70% közötti (18, 27, 28, 32, 34, 39). Többnyire multiplexek, ritkán TIA-hoz hasonlóan átmenetiek lehetnek, és olykor migrációjuk (wandering paralysis) is megfigyelhető. Dominálhatják a klinikai

képet, mikor is elfedhetik az aortadissectiót mint primer betegséget (3, 4, 9, 18, 27, 34, 50). Anatómiailag cerebrálisok, spinalisok és perifériások, funkcionálisan tudatzavarok és organikus neurológiai történések. Helyes értékelésük jelentősen segíti az aortadissectio felismerését, de könnyen vezethetnek diagnosztikai tévedéshez is. Tudatzavar a syncope és a mély kóma között a confusio, desorientatio, stupor és a sopor. A szédülés és fejfájás ugyancsak gyakori. Az organikus tünetek a stroke klinikai képében jelentkezhetnek (3, 4, 18, 20, 27, 44, 46).

A tüneteket kiváltó és meghatározó ischaemia kiterjedése, a nagy nyaki artériák érintettsége mellett, jelentős mértékben az agyi artériák kollaterálisaitól függ. Fontosabb tünetek a kontralaterális flaccid hemiplegia és homolaterális látótérkiesés, hemiparesisek, hemiplegiák, más motoros és szenzoros, valamint látás- és beszédzavarok, mint dysarthria, aphasia és ritkán convulsio. Mindezek, valamint a syncope az aortadissectio bevezető tüneteként is előfordulnak (2, 9, 18, 34, 46, 50). A syncope azonban a betegség folyamán inkább később jelentkezik, és ekkor általában szívtamponádra utal. Fokális neurológiai tünetek nélküli syncope, továbbá hirtelen fellépő mellkasi fájdalomhoz társuló neurológiai jelek megjelenése esetén az aortadissectio lehetőségével is számolni kell (46–48). Az aortadissectio vagy szövődményei okozta mediastinalis kompresszió a n. vagus, n. recurrens és a n. phrenicus izgalma révén rekedtséget, dysphagiát, csuklást és hányást okozhat. Az objektív neurológiai tünetek nélküli aortadissectióban kialakuló terminális kóma nem sorolandó a neurológiai tünetek közé (18, 34).

Az aortadissectio okozta érelváltozásokkal összefüggő cerebrovascularis eltérések differenciálása a nagy nyaki artériák atheromás obstrukciója által okozottaktól – különösen az idős korban, mikor is a hypertonia, cardiomegalia és arteriosclerosis mindkét betegségben gyakori – csupán klinikai alapon nem keresztülvihető (3, 4). Érelzáródás nélkül, az aortadissectióval összefüggő átmeneti vagy tartós hypotensio is okozhat tudatzavarokat, valamint unilaterális vagy bilaterális cerebrális tüneteket a pancerebrális hypoperfusio következtében. Ilyen esetekben a pulzus ugyan gyengült, de nincs pulzusedifferencia. Az aortadissectio okozta agytörzsi laesio tetraplegiát is eredményezhet (50).

A gerincvelő ischaemiáját a lumbalis és intercostalis arteriák obstrukciója, valamint az aa. spinales „shearing”-je okozza. Tünetei a flaccid paraplegia, vizeletretentio, érzéskiesés az érintett területen, végül incontinentia urinae et alvi. Leggyakoribb distalis dissectiókban, de proximalisokban is előfordul. Gyakorisága 2–8% közötti. Hirtelen kialakuló, fájdalom nélküli alsóvégtagzsibbadás és paraplegia az aortadissectio kezdeti tünete is lehet (3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 27, 32, 34, 50). A perifériás idegek ischaemiáját a végtagokat ellátó artériák elzáródása okozza, amely az idegek necrosisához vezethet. Tünetei a pulzus nélküli hideg, gyenge végtagok anaesthesiával és az inreflexek kiesésével (2, 9, 10, 11, 27). E tünetek alapján a jellemző fájdalom nélküli aortadissectio okozta hirtelen érelzáródás a végtagartériák emboliájával téveszthető össze, viszont azt is figyelembe kell venni, hogy az aortadissectio per se is okozhat emboliát (10, 18).

Gastrointestinalis tünetek

A gastrointestinalis tünetek előfordulása a hányással együtt 20–33% (2, 18, 20, 27). Közülük a fájdalom, a nyomásérzékenység és a hányás a leggyakoribb. A hányás, bár cerebrális központja direkt izgalmára bekövetkező jelenség, de gyakori kiváltói a reflexívek afferenciájára ható emésztőszervi történések (18, 49). A fájdalom kiterjedhet a hasra vagy kezdettől fogva oda lokalizálódhat, olykor az egyetlen panasz lehet. A has felső felében jóval gyakoribb, mint az alsóban. A nyomásérzékenység főként az epigastriumban, a has felső felében, ritkábban az alhasban és a costovertebralis szögletben észlelhető. Igen ritkán retroperitonealis vagy intraabdominalis vérzés okozhatja, mely tapintható is lehet (18, 20). Az epigastriális fájdalomhoz és nyomásérzékenységhöz társuló shock hasi szerv rupturájára, perforációjára vagy akut pancreatitisre utalhat. A kiszélesedett nyomásérzékeny és tapintható disszekált hasi aorta pulzálhat és valódi aortaneurysmát utánozhat. A hányás szubakut vagy krónikus esetekben uraemia vagy acidosis következménye is lehet (2, 3, 4, 12, 18, 20, 27, 46).

A mesenterialis ischaemia az akut szakban infarctust, a krónikusban angina abdominalisra jellemző rekuráló panaszokat okozhat (11). A hasi szervek infarctusa az akut aortadissectio esetek 3–5%-ában fordul elő (7, 18, 20, 46, 47). Infarctusra utaló ominózus jel a haematemesis és a melaena. A mesenterialis thrombosis kezdetben viharos tünetek nélküli, pontosan nem lokalizálható hasi fájdalommal, hányingerrel-hányással és néha váratlan székürítéssel indul. A fájdalom fokozódásával, meteorismussal, ritkán haematemesissel, gyakoribb friss véres széklettel, majd melaenával folytatódhat és végül a paralyticus ileus és az akut diffusz peritonitis tüneteivel kialakul a hasi katasztrófa klinikai képe. Défense musculair ritkán fordul elő, akkor is enyhe, de észleltek deszkakemény hasfalat is (2, 3, 4, 18, 27, 28, 32, 44, 45).

Igen ritkán a has, a lágyék és a lumbocostalis szöglet bőrének discoloratiója látható a retroperitonealis haematoma vagy az a. iliaca elzáródása miatt. A bőr cyanoticus, vöröses vagy bíborvörös árnyalatú. Az aortadissectio klinikai képe hasonló lehet számos heveny vagy idült hasi kórképéhez, mint a más eredetű mesenterialis thrombosis, akut pancreatitis, cholecystitis, peptikus fekély és annak szövődményei, mint vérzés és perforáció, akut appendicitis, ileitis, colitis ulcerosa, továbbá ileus (2, 10–12, 18, 32, 45–48).

Renalis tünetek

A patológiai anyagokban az aortadissectio esetek 5–8%-ában észlelték az egyik vagy mindkét a. renalis dissectio általi érintettségét. Nem ritkán veseköves rohamhoz hasonló panaszok dominálják a klinikai képet. Különösen megtévesztő lehet, ha az igen ritka infrarenalis aortadissectio vagy valódi aortaneurysma rupturája esetén a beteg UH-vizsgálata során azonos oldali vesekövességet észlelnek. Az aorta D kezdeti fájdalma indulhat a hátból, a lumbalis tájról, mikroszkópos vagy makroszkópos haematuria társulhat hozzá, amelyet oliguria, szé-

rum-RN- és kreatininemelkedés, majd uraemia követ. Az aa. renales stenosisának olykor extrém hypertonia a legfontosabb korai jele, amelyet az ischaemiás veséből felszabaduló renin okoz. Az a. renalis occlusiójához thrombosis is társulhat (3, 19, 27, 45–48). A normális szérumszintű RN és kreatinin nem zárja ki az egyik vese funkciózavarát, ha a kontralaterális vese jól funkcionál (19).

Ismeretlen eredetű lázak, coagulopathiák

Proximális aortadissectióhoz társulva előfordulhat szep-tikus lázzal, aortainsufficienciával és szívelégtelenséggel járó bakteriális endocarditis, pericarditis és aortitis. Ezek az esetek, szemben az aortadissectióval, nem járnak jellemző mellkasi fájdalommal, az aortaágak elzáródásával (ritka kivétel az endocarditis okozta coronaria vagy más artéria emboliája), valamint serosanguinolens pleuralis folyadékgyülemmel és az aortadissectio diagnózisának megállapításáig általában ismeretlen eredetű lázként kezelik (32, 33, 35).

A disszeminált intravaszkuláris koagulációt kiváltó betegségek hosszú sorában, a valódi aortaaneurysma rupturája, valamint az acut aortadissectio is szerepelhet az aortafalról felszabaduló és keringésbe kerülő, vagy az aortalaesio helyén akkumulálódó alvadást aktiváló tényezők révén (8).

Amennyiben az anamnézis, a klinikai adatok és azok összefüggésének ismerete alapján a kulcstényező, az *aortadissectio gyanúja* felvetődik, a diagnózis megerősítése vagy kizárása azonnali feladatot képez. Erre legalkalmasabb mód a transoesophagealis echokardiográfia (TEE), amely a betegágy mellett, sőt a műtőasztalon is elvégezhető. A hatalmas diagnosztikai és terápiás fejlődés ellenére, az időtényezőnek ma is változatlanul döntő szerepe van (6, 10, 11, 26, 30, 32, 47, 48).

Az aortadissectio lehetőségének felismerése, ennek kapcsán diagnózisa megállapítása és eredményes kezelése három pillérré épül: a beteget először észlelő orvos, a területi kórház és a szívsebészeti centrum munkájára. A betegek csaknem mindegyike először belgyógyászati intenzív egységbe kerül. „A sikeres kezelés, a beteg gyógyulása legalább annyira a jó felkészültségű és idejében intézkedő körzeti orvos, belgyógyászati ügyeletes, mint az operáló sebész kezében van” (36).

Hatvan éve az aortadissectio téves diagnózisának okát 1. a betegség relatív ritkaságában, 2. az egyértelmű klinikai kép hiányában, 3. a diagnosztikai lehetőségek korlátozott voltában és 4. a klinikai gyanú felvetődése hiányában látták és közülük a legutóbbit tartották talán a legfontosabbnak (4). Azóta kiderült, hogy a betegség korántsem túl ritka, a klinikai képre vonatkozó ismeretek jelentősen bővültek, a diagnosztika szinte tökéletessé a terápia hatékonyává vált, és ennek ellenére a még ma is lesújtó prognózis radikális javításának leghatékonyabb tényezőjévé a betegség gyanújának felmerülése vált. Míg a kórkép jobb megismerése és a korszerű diagnosztikai és terápiás lehetőségek kifejlesztése generációk munkája mellett hatalmas anyagi ráfordítást igényelt, addig az aortadissectio gyanújának felvetődése mindössze a képzés-önképzés függvénye.

IRODALOM: 1. Akiyama, K., Hirota, J., Takiguchi, M. és mtsai: Primary aortoenteric fistula with a chronic isolated abdominal aortic dissection: report of a case. *Surg. Today*, 1998, 28, 441–445. – 2. Anagnostopoulos, C. E.: Acute aortic dissection. Baltimore, University Park Press, 1975. – 3. Baer, S.: Varied manifestations of dissecting aneurysm of the aorta. *JAMA*, 1956, 161, 689–692. – 4. Baer, S., Goldburgh, H. L.: Syndromes produced by dissecting aneurysm. *Am. Heart J.*, 1948, 35, 198–211. – 5. Beach, C., Manthey, D.: Painless acute aortic dissection presenting as left lower extremity numbness. *Am. J. Emerg. Med.*, 1998, 16, 49–51. – 6. Borst, H. G., Heinemann, M. K., Stone, C. D.: Surgical treatment of aortic dissection. Churchill Livingstone, New York, 1996, 1–115. old. – 7. Cambria, R. P., Brewster, D. C., Gertler, J. és mtsai: Vascular complications associated with spontaneous aortic dissection. *J. Vasc. Surg.*, 1987, 5, 348–355. – 8. Cate, J. W., Timmers, H., Becker, A. E.: Coagulopathy in ruptured or dissecting aortic aneurysms. *Am. J. Med.*, 1975, 59, 171–176. – 9. Chase, T. N., Rosman, N. P., Price, D. L.: The cerebral syndromes associated with dissecting aneurysm of the aorta. A clinico-pathological study. *Brain*, 1968, 91, 173–190. – 10. Crawford, E. S.: The diagnosis and management of aortic dissection. *JAMA*, 1990, 264, 2537–2541. – 11. De Sanctis, R. W., Doroghazi, R. M., Austen, W. G.: Aortic dissection. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 1060–1067. – 12. Eagle, K. A., De Sanctis, R. W.: Diseases of the aorta. In *Heart Disease*. Szerk.: Braunwald, E. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, 1528–1557. o. – 13. Erdélyi M.: A mellkasi aorta aneurysmák elkülönítésének kérdései. *Magy. Radiol.*, 1957, 9, 141–153. – 14. Fischer, A., Holroyd, B. R.: Cocaine-associated dissection of the thoracic aorta. *J. Emerg. Med.*, 1992, 10, 723–727. – 15. Fuster, V., Halperin, J. L.: Aortic dissection: A medical perspective. *J. Card. Surg.*, 1994, 9, 713–728. – 16. Giujusa, T., Dario, C., Risica, G. és mtsai: Dissectio aortica: studio del incidenza basato su una casistica ospedaliare. *Cardiologia (Ital.)*, 1994, 39, 107–112. – 17. Hargraves, M. R., Gilbert, T. J., Pllai, R. és mtsai: Large airway obstruction by a chronic dissecting aortic aneurysm in the Marfan's syndrome. *Postgrad. Med. J.*, 1997, 73, 726–728. – 18. Hirst, Jr. A. E., Johns, J. V. J., Kime, Jr. S. W.: Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Balt.)*, 1958, 37, 217–279. – 19. Hughes, J. D., Bacha, E. A., Dodson, T. F.: Peripheral vascular complications of aortic dissection. *Am. J. Surg.*, 1995, 170, 209–212. – 20. Hume, D. M., Porter, R. R.: Acute dissecting aortic aneurysms. *Surgery*, 1963, 53, 122–154. – 21. Kamp, T. J., Goldschmidt-Clermont, P. J., Brinker, J. A. és mtsai: Myocardial infarction, aortic dissection, and thrombolytic therapy. *Am. Heart J.*, 1994, 128, 1234–1237. – 22. Kirkorian, G., Bonnefoy, E., Chevalier, P. és mtsai: Dissection aigue de l'aorte thoracique. Symptoms et complications. *Arch. Mal. Coer. Vaiss.*, 1997, 90, 1793–1797. – 23. Knap, M., Nienaber, C. A.: Hausrührung der Aorta ascendens als zur Aortendissektion. *Z. Kardiol.*, 1998, 87, 382–386. – 24. Kodolisch, v. Y., Nienaber, C. A., Suzuki, T. és mtsai: Erhöhte Serumkonzentration von Myosin-Schwerketten bei Aortendissektion: Diskussion zweier Fälle. *Z. Kardiol.*, 1997, 86, 469–473. – 25. Larson, E. W., Erwards, W. D.: Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 53, 849–855. – 26. Lengyel M.: Transoesophagealis és transthoracicus echocardiographia aorta dissectionban. *Lege Art. Med.*, 1992, 2, 18–27. – 27. Levinson, D. C., Edmeades, D. T., Griffith, G. C.: Dissecting aneurysm of the aorta: its clinical, electrocardiographic and laboratory features. A report of fifty-eight autopsied cases. *Circulation*, 1950, 1, 360–387. – 28. Lindsay, Jr. J., Hurst, J. W.: Clinical features and prognosis in dissecting aneurysm of the aorta. A reappraisal. *Circulation*, 1967, 35, 880–888. – 29. Logue, R. B., Sikes, C.: A new sign in dissecting aneurysm of aorta. *JAMA*, 1952, 148, 1209–1212. – 30. Mészáros I.: Az aortadissectio. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 843–849. – 31. Mészáros I., Mórocz J., Szlávi J. és mtsai: Az aortadissectio incidenciája és mortalitása. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2783–2788. – 32. Mészáros I., Mórocz J., Szlávi J. és mtsai: Az aortadissectio klinikopatológiája. *Orv. Hetil.*, 1988, 139, 1729–1734. – 33. Miyairi, T., Inaba, H., Matsumoto, J. és mtsai: Dissecting aortic aneurysm presenting as pyrexia of unknown origin: report of a case. *Surg. Today*, 1998, 28, 102–104. – 34. Moersch, F. P., Sayre, G. P.: Neurologic manifestations associated with dissecting aneurysm of the aorta. *JAMA*, 1950, 144, 1141–1148. – 35. Murray, H. W., Mann, J. J., Gnelina, A. és mtsai: Fever with dis-

secting aneurysm of the aorta. *Am. J. Med.*, 1976, 61, 140-144. – 36. *Nemes A., Papp S.*: A perifériás verőerek heveny megbetegedése és kezelése. Aneurizma, disszekció. In *Kardiovaszkuláris krízisek*. Szerk.: Gara I. Medicina, Budapest. 1985, 161-168. old. – 37. *Papp L.*: Szívsebészet szerzett szívbetegségekben. In *Klinikai kardiológia*. Szerk.: Tomcsányi J. Medintel Könyvkiadó, Budapest. 1995, 367-397. old. – 38. *Pate, J. W., Richardson, R. L., Éastridge, C. E.*: Acute aortic dissection. *Am. Surg.*, 1976, 42, 395-404. – 39. *Préda I., Magyar É., Ács É.*: Neurológiai tünetcsoport képében jelentkező dissecáló aorta aneurysma. *Magy. Belorv. Arch.*, 1976, 29, 205-211. – 40. *Prete, R., von Seggesser, L. K.*: Aortic dissection. *Lancet*, 1997, 349, 1461-1464. – 41. *Roberts, W. C.*: Aortic dissection: anatomy, consequences and causes. *Am. Heart J.*, 1981, 101, 195-214. – 42. *Rozman, H. S., Patel, S., Borzak, S.*: Quality of history taking in patients with aortic dissection. *Chest*, 1988, 114, 793-795. – 43. *Shennan, T.*: Dissecting aneurysms. His Majesty's Stationary Office. London. 1934, 14. old. – 44. *Slater, E. E.*: Aortic dissection: presentation and diagnosis. In *Aortic dissection*. Szerk.: Doroghazi, R. M., Slater, E. E. McGraw-Hill Book Co., New York.

1983, 61-83. old. – 45. *Slater, E. E., De Sanctis, R. W.*: The recognition of dissecting aortic aneurysm. *Am. J. Med.*, 1976, 60, 625-633. – 46. *Splittell, Jr. J. A.*: Differential diagnosis of dissecting aneurysm. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1971, 14, 225-229. – 47. *Splittell, J. A. Jr., McGoon, D. C.*: Acquired diseases of the thoracic aorta. In *Cardiology: Fundamentals and practice*. Szerk.: Brandenburg, R. O., Fuster, V., Giuliani, E. R., McGoon, D. C. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago-London. 1987, 1718-1731. old. – 48. *Splittell, P. C., Splittell, Jr. J. A., Joyce, J. W.*: Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: Experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin. Proc.*, 1993, 68, 642-651. – 49. *Thompson, W. L.*: Hypertensive urgencies and emergencies. In *Textbook of critical care*. Szerk.: Shoemaker, W. C., Ayre, S., Grenvik, A. G., Holbrook, P. R., Thompson, W. L., W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1995, 397-413. old. – 50. *Weisman, A. D., Adams, R. D.*: Neurologic complications of dissecting aortic aneurysm. *Brain*, 1944, 67, 69-92.

(Mészáros István dr., *Sümege*, Pf. 85. 8331)

REHA HUNGARY '99

REHABILITÁCIÓS SZAKKIÁLLÍTÁS ÉS KONGRESSZUS

Budapest, 1999. november 18-20.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Nagyvárad tér 4.

A REHA HUNGARY Szakkiállításával párhuzamosan megrendezésre kerülő kongresszus fő témái:
A neurológiai, a pszichiátriai és az addiktológiai diagnosztika, terápia és rehabilitáció

1999. november 18.

Megnyitó

Kerekasztal: Az epileptológia, a pszichiatria és az addiktológia aktuális kérdései

A kongresszus programja:

A pszichiátriai betegségek kezelésének és rehabilitációjának modern szemlélete

Moderátor: *Dr. Pető Zoltán egyetemi docens*

Előadók: *Dr. Füredi János, Dr. Lipcsey Attila, Dr. Kóczán György, Dr. Horváth Szabolcs, Dr. Pető Zoltán, Dr. Bujdosó Zoltán, Dr. Ostorharics György, Dr. Adorjáni Ferenc, Dr. Harangozó Judit, Dr. Kosza Ida*

1999. november 19.

Drogproblémák Magyarországon

Moderátor: *Dr. Gerevich József*

Előadók: *Gerevich József, Perczel Dóra, Zseni Annamária, Rigó Péter, Mihaldinecz Csaba, Csorba József*

Epilepsia – Életminőség – Rehabilitáció

Moderátor: *Dr. Halász Péter egyetemi tanár*

Előadók: *Dr. Halász Péter, Dr. Kassay Mária, Czikora Györgyi, Dr. Rajna Péter, Oravec Sándor, Dr. Békés Judit, Dr. Horváth Ágnes, Mihalik Zsuzsa, Mirnics Zsuzsa*

1999. november 20.

Gerontológiai nap

Moderátor: *Dr. Iván László egyetemi tanár*

A főtémákhoz kapcsolódik a szakkiállítás területén működő tanácsadó stand, ahol az epilepszia, a pszichiatria és az addiktológia témakörben, neves szakemberek segítségével, személyre szóló tanácsokat és információkat kaphatnak a látogatók.

A rendezvényt kapcsolatban a MOTESZ Kongresszus és Kiállítás-szervező Iroda örömmel áll az érdeklődők rendelkezésére

1051 Budapest, Nádor u. 36.

Postacím: 1443 Budapest, Pf. 145.

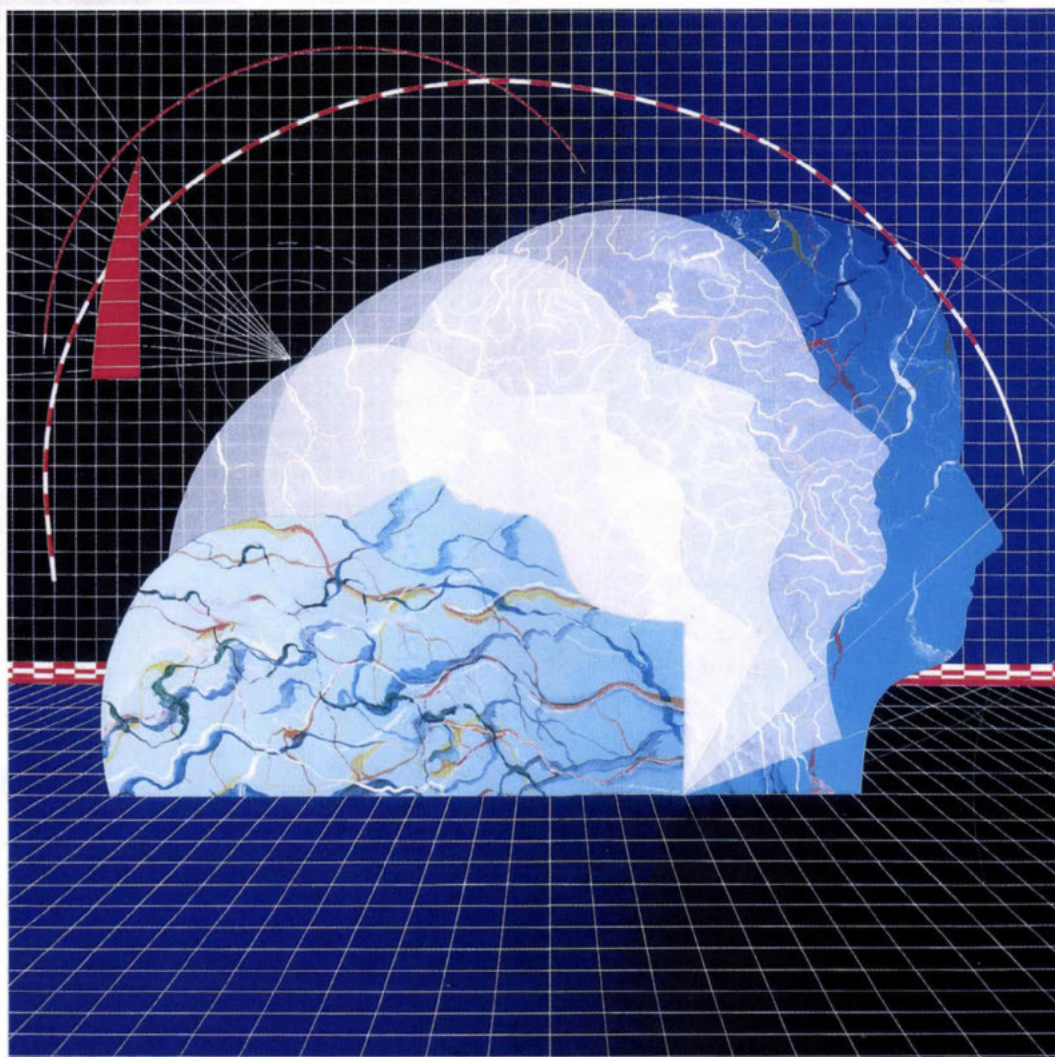
Tel.: 311-6687, Fax: 383-7918

E-mail: motesz@elender.hu – Internet: <http://www.motesz.hu>

CAVINTON®

TABLETTA 5 MG, INJEKCIÓ 10 MG

• (VINPOCETIN)



JAVALLATOK:

*Különböző eredetű cerebrovaszkuláris, és
vaszkuláris eredetű szemészeti és fülészeti kórképek*

KOMPLEX HATÁSMÓDJA:

- *neuroprotektív hatás*
- *agyi metabolizmus serkentése*
- *az agyszövet mikrocirkulációjának javítása*

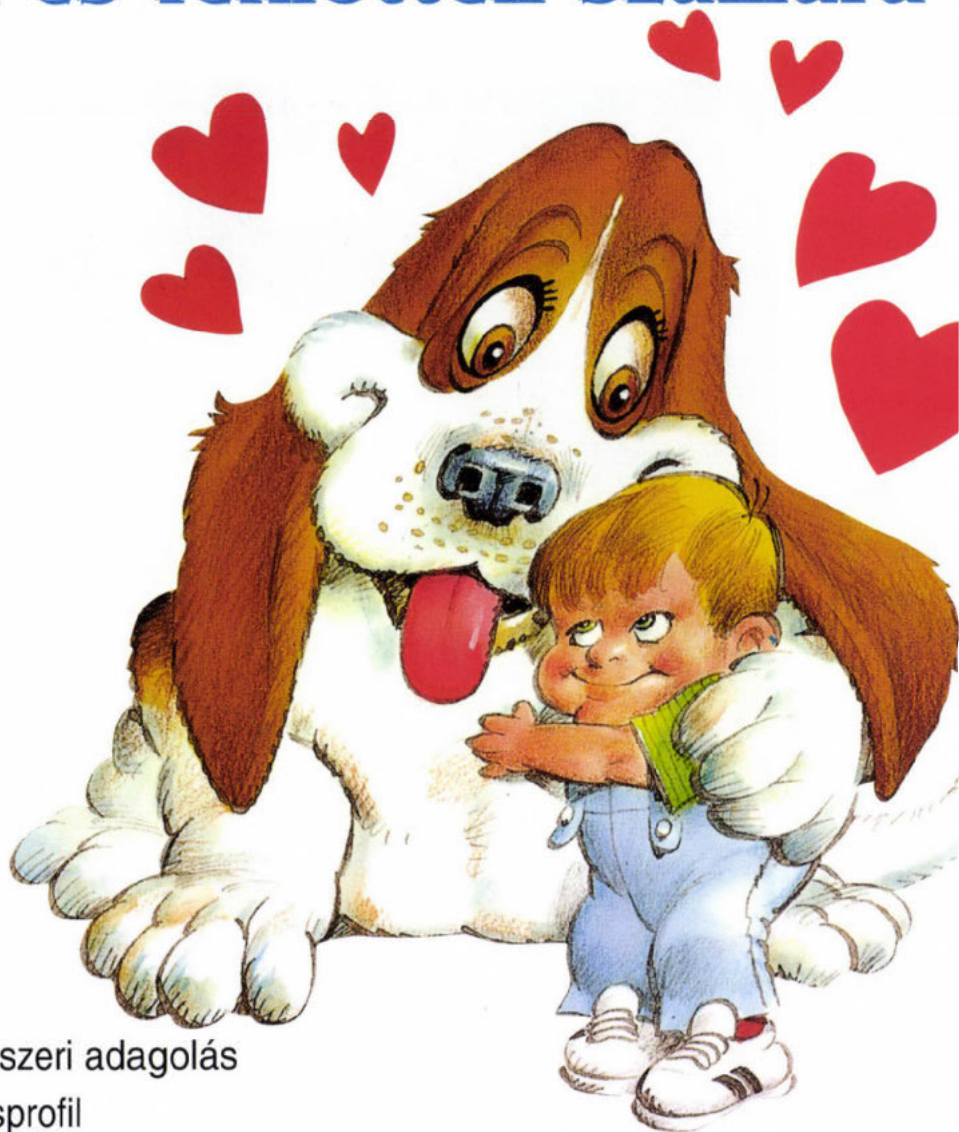
KÉRJÜK, OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!



RICHTER GEDEON RT.

ORVOSLÁTOGATÓ HÁLÓZAT 431-4010 • ORVOSTUDOMÁNYI FŐOSZTÁLY 431-5780

Barátságos előnyök... gyermeknek és felnőttek számára



CEDAX

III. generációs,
orális cefalosporin

CEDAX

Kiváló hatékonyság

CEDAX

Kényelmes, napi egyszeri adagolás

CEDAX

Kedvező mellékhatásprofil

CEDAX

Gazdaságos kiszerezési formák

CEDAX® ceftibuten 400 mg kapszula

CEDAX® ceftibuten 60 ml por orális szuszpenzióhoz

CEDAX® BABY ceftibuten 30 ml por orális szuszpenzióhoz

CEDAX

Kellemes, cseresznye ízű szuszpenzió

CEDAX

Nincs ismert interakció vagy kontraindikáció
más gyógyszerek kombinációjával

CEDAX

Világszerte nagy klinikai tapasztalat

CEDAX

Könnyen alkalmazható sequencialis terápiában

CEDAX®

ceftibuten por orális szuszpenzióhoz

naponta egyszer



Schering-Plough Central East AG

INFORMÁCIÓS IRODA

1134 Budapest, Váci út 35.

Telefon: 236-3070

Bővebb információkért, kérjük olvassa el az alkalmazási előírást, illetve forduljon irodánk munkatársaihoz.

Az emberi 6-os herpeszvírus A változata szolubilis mediátorok által fokozza a HIV-1 szaporodását *in vitro*, mely hatást az endotoxin csökkenti

Ongrádi József dr.^{1,2}, Ceccherini-Nelli, Luca dr.^{1*}, Matteucci, Donatella dr.¹, Bertók Loránd dr.³ és Bendinelli, Mauro dr.¹

Pisai Egyetem, Orvosbiológiai Tanszék, Olaszország (igazgató: Bendinelli, Mauro dr.)¹

Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet, Budapest (igazgató: Horváth Attila dr.)²

Országos „Frederic Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest, Sugárzás- és Izotópkalmazási Főosztály (főosztályvezető: Bertók Loránd dr.)³

Egyidejű HHV-6A fertőzés aktiválhatja a HIV-1 lappangását és így gyorsíthatja az AIDS lefolyását, de ebben a folyamatban a HHV-6A által *in vitro* indukált mediátorok HIV-1-re kifejtett esetleges hatását eddig nem vizsgálták. HHV-6A fertőzött és/vagy endotoxinnal kezelt HSB-2 sejtek felülészóit a vírus hatás kialakulásáig időközönként vírusmentesre szűrték. A HIV-1 aktiválásban esetleg szerepet játszó egyes cytokinek biológiai aktivitását határozták meg. CEM-ss sejteket kezelték a szűrt felülészókkal, majd a kultúrákat 1:1 sejt:vírus arányban HIV-1-gyel fertőzték, végül a kezeletlen kultúrákéhoz képest a HIV-1 mennyiségét határozták meg. A HHV-6A szaporodásának első 96 órájában – amikor a vírus hatása még nem észlelhető – szűrt tápfolyadékok a HIV-1 syncytium képzését tízszeresre, a reverz transzkriptáz aktivitását háromszorosra, a p24 antigén termelését hatszorosra növelték. A HHV-6A cytopathiás hatásának kifejlődése idején szűrt felülészók nem befolyásolták a HIV-1 szaporodását. A HSB-2 sejtek IL-2 termelését nem lehetett kimutatni, az endotoxin által indukált IFN- γ pedig csökkentette a HIV-1 szaporodását. HHV-6A késleltette az IFN- γ termelését. A HHV-6A vagy az endotoxin által indukált tumornecrosis faktor szintjének változása nem volt párhuzamos a HIV-1 aktiválásával. A fentiekől eltérő feltételezett mediátor, amelynek meghatározása folyamatban van, a keringő és nyirokcsomókban található immunsejtek között hasonló transzaktiváló hatást közvetíthet.

Kulcsszavak: HHV-6A, HIV-1, TNF, IFN- γ , IL-2, transzaktiválás

Human herpesvirus 6 variant A enhances *in vitro* HIV-1 replication by soluble mediators, which effect is diminished by endotoxin. Simultaneous HHV-6A infection can activate HIV-1 latency and promote AIDS progression, but in this process the effects of HHV-6A induced soluble mediators on HIV-1 have not been studied yet. Recently, supernatants of HSB-2 cultures infected with HHV-6A and/or treated with endotoxin have been filtered virus free at time intervals until the cytopathic effect developed. Biological activity of some cytokines which might participate in HIV-1 activation was quantitated. Filtered supernatants were mixed into CEM-ss cultures, which had been HIV-1 infected at 1:1 cell:virus ratio, subsequently HIV-1 replication was quantitated and compared to controls. Supernatants filtered during the first 96 hours of HHV-6A replication without visible cytopathic effect augmented HIV-1 syncytium formation by tenfold, reverse transcriptase activity by threefold, p24 antigen production by 6-fold. Filtered supernatants obtained at onset of HHV-6A cytopathic effect did not modify HIV-1 replication. HSB-2 cultures produced no IL-2, and IFN- γ induced by endotoxin diminished HIV-1 replication. HHV-6A delayed IFN- γ release. An increase in the tumour necrosis factor activity upon the effect of HHV-6A and endotoxin was not parallel to HIV-1 activation. The putative mediator, different from those above which characterisation is in progress, might transmit similar transactivating effects between immune cells of lymph nodes and circulation.

Key words: HHV-6A, HIV-1, TNF, IFN- γ , IL-2, transactivation

*Jelenlegi munkahely: Pisai Egyetem, Kísérletes Kórbonctani és Orvosi Biotechnológiai Tanszék, Pisa

Rövidítések: CMV = cytomegalovírus; DMEM = Dulbecco-féle minimális esszenciális médium (tápfolyadék); EBV = Epstein-Barr-vírus; EIAV = lovak fertőző anaemiáját okozó vírus; GM-CSF = granulocytomonocyt kolónia stimuláló faktor; HBV = hepatitis B vírus; HHV-6, HHV-7 = emberi 6-os, illetve 7-es herpeszvírus; HHV-6A, HHV-6B = HHV-6 A, illetve B változata; HIV-1 = humán immundeficiencia vírus 1-es típusa; HSV-1, -2 = herpes simplex vírus 1-es, 2-es típusa; HTLV = humán T-sejtes leukaemia vírus; IF = immunfluoreszcencia; IL = interleukin; IFN = interferon; LPS = bakteriális endotoxin lipopoliszacharid; LTR = long terminal repeat; MBS = magzati borjúsavó; NF = nukleáris faktor; PCR = polimeráz láncreakció; PHA = phytohaemagglutinin; rh = rekombináns, emberi; RT = reverz transzkriptáz; SDS = nátrium-laurilszulfát; TNF = tumornecrosis faktor; VSV = vesicularis stomatitis vírusa

A HIV-fertőzést klinikailag lappangó szakasz követi, melynek során a CD4⁺ fehérvérsejtek töredéke hordoz integrálódott provírúst. Az AIDS kialakulása és súlyosbodása összefüggésben áll a fertőző víruspartikulák fokozott termelésével. A vírustermelő fehérvérsejtek száma 100–1000-szeresére emelkedik (3, 11). A T-lymphocytákat és monocytákat aktiváló *in vitro* hatások [például LPS, PHA, UV-sugárzás (4, 13)], vagy együttes fertőzéskor egyes heterológ vírusok [HSV-1, -2, CMV, EBV, HHV-6, adeno-, papovavírusok, HBV, HTLV (5, 11)] a HIV-1 fertőzést aktiválják és fokozzák. Ezeknek a fertőzött sejtekben időlegesen termelődő korai vagy igen korai szabályozó fehérjei játszanak szerepet a HIV aktiválásában. Fokozzák a sejtek normális transzkripció faktorai-

nak (NF- κ B, Sp1 stb.) termelődését és aktivitását, amelyek a HIV LTR szabályozó szekvenciáihoz kötődve megindítják, illetve serkentik a provirális DNS-ről a transzkripciót. A NF-ok aktiválódása a sejtfelszíni receptorokból kiinduló másodlagos jelzőrendszerek párhuzamos csatornáin keresztül történik, melyek kiváltásában mitogének, citokinek, növekedési faktorok játszó a fő szerepet (11). Ezen a módon a NF- κ B aktiválódását kiváltó TNF- α , - β (11), valamint az IL-6, GM-CSF fokozzák a HIV szaporodását (4), az IFN- α , - β , - γ gátló (17, 30), az IL-4 kétes (27), az IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-8 közömbös (9).

Az emberi szervezetben ugyanazon immunsejt két vírussal történő együttes fertőzése ritka. Ezért feltételeztük, hogy a heterológ vírusokkal fertőzött immunsejtekből felszabaduló mediátorok más immunsejtekre hatva eredményezik a hordozott HIV aktiválódását. A heterológ vírusok közül a HHV-6A látszik klinikai szempontból is fontosnak (3, 6, 14, 18, 21, 24). Modellkísérletünkben HHV-6A-fertőzött, illetve különféle mediátorok képzését kiváltó LPS- (4, 17) kezelt lymphoid sejtek vírusmentesre szűrt felülűszóinak más lymphoid sejt kultúrákban a HIV-1 szaporodására kifejtett hatását tanulmányoztuk. Másodsorban három eltérő hatású citokin (TNF, IFN, IL-2) mennyiségi vizsgálatával próbáltunk következtetni a HHV-6A hatásában játszott szerepükre.

Anyag és módszer

HHV-6A-mentes felülűszók előállítása HSB-2 sejt kultúrákban. Kontroll és a HHV-6A GS törzsével fertőzött HSB-2 kultúrákat tápfolyadékban [endotoxinmentes RPMI-1640, 10% MBS, 2 mM L-glutamin, 25 mM HEPES, 40 mg/ml gentamicin (Sigma, St. Louis, MO, US)] tartottuk fenn. A cytopathiás hatás csúcspontján a tápfolyadékokat centrifugáltuk, fertőzőképességét titráltuk (18). 2 ml 2% MBS tartalmú tápfolyadékban lévő 2×10^7 sejtet fertőztünk (100:1 sejt:vírus) 37 °C-on 120 percig. Mosást követően a fertőzött és nem fertőzött sejt mennyiség felét 10 μ g/ml *Escherichia coli* O127; B8/Westphal endotoxinnal (Difco, Detroit, MI, US) kezeltük 60 percig, végül a 10^7 /ml sejt-szuszpenziók tápfolyadékát 20 ml-re egészítettük ki. A cytopathiás hatás kialakulásáig időközönként azonos mennyiségű sejtet és tápfolyadékot emeltünk ki. A sejtek életképességét tripánkékekkel, vírusantigén-tartalmát egy szeropozitív egyén (14) savójával, indirekt IF-val határoztuk meg (18). A tápfolyadék 2–2 ml mintáit előbb 0,22 μ m (Millex GS), majd 0,050 μ m (Swinnex, VM type, Millipore, Bedford, MA, US) pórusnagyságú szűrőn vírusmentesre szűrtük, és -80 °C-on tároltuk. Szűrés előtt és után a felülűszók vírustartalmát, illetve mentességét titrálással, majd IF-val határoztuk meg.

A szűrt felülűszókkal a HIV-1 aktiválása és titrálása. A HIV-1_{III}B törzsét CEM-ss lymphoid sejt kultúrákon termeltük és titráltuk (22). Az aktiválási kísérletekhez 96 lyukú szövettenyésztő lemezek polilizinrel borított edényekébe „ragasztottunk” 5×10^4 CEM-ss sejtet, melyeket 50 μ l szűrt felülűszó és 50 μ l 10% MBS tartalmú tápfolyadék keverékével inkubáltunk 37 °C-n 30 percig, majd 25 μ l HIV-1 szuszpenzióval fertőztünk 1:1 sejt:vírus arányban. Minden meghatározás három párhuzamos mintában történt. A kezelés után 48–72 órával a HIV-1 mennyiségét a keletkezett syncytiumok száma, valamint a tápfolyadék RT aktivitása és p24 antigén tartalma alapján állapítottuk meg. Az RT aktivitásának méréséhez 6 μ l felülűszó mintát kevertünk 20 μ l 2,5 mCi/ml aktivitású ³H-timidin-tartalmú pufferral (0,0625 M TRIS-HCl pH 8,3; 0,125 M NaCl; 0,0075 M MgCl₂; 0,25% Nonidet-P-40; 0,0125 M ditiotritol; 0,005 mg/ml oligo-dT₁₂₋₁₈; 0,005 mg/ml poli-rA) 37 °C-on 105 percig. A keletkezett DNS-t 150 μ l pufferral (0,1% Na-pyroszfát, 15 mM NaCl, 0,1 mg/ml bovin szérum albumin) és utána közvetlenül 20 μ l 60%-os triklórecetsavval kicsaptuk. Ezeknek a mintáknak a sugárzását béta-számlálóban mértük. A HIV-1 p24 antigén mennyiségét

30 μ l felülűszó mintában mértük szilárd fázisú szendvics ELISA (HIV Antigen EIA Kit, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) felhasználásával a gyártó útmutatása szerint (22). A szignifikáns hatások megállapítása kétmintás *t* próba alapján történt.

A szűrt felülűszók cytotokintartalmának mérése

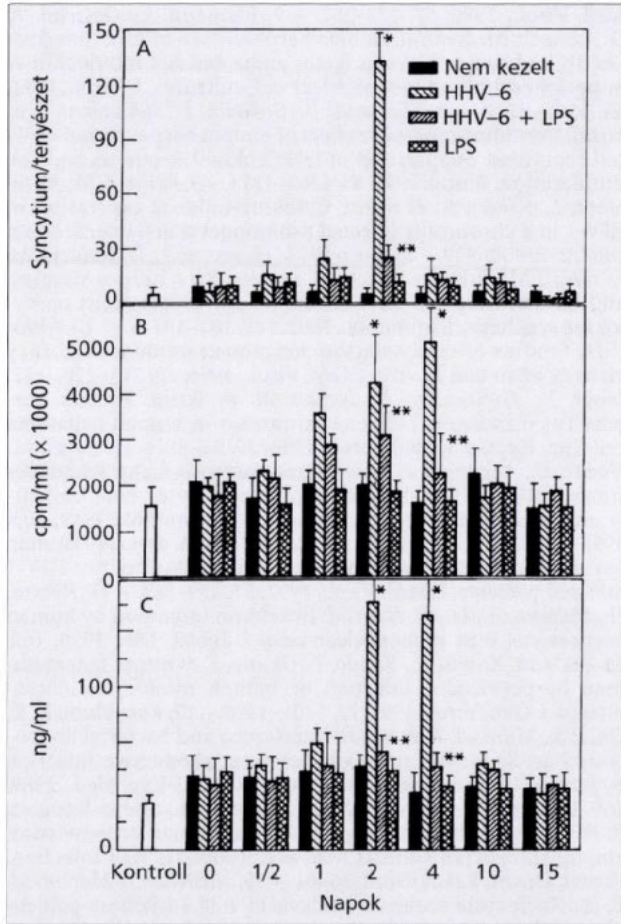
a) Az IFN titrálása VSV-plakkszámcsökkentés alapján. A VSV Indiana szerotípusát WISH sejteken termeltük és titráltuk (5×10^6 fertőző egység/ml) (26). Szövettenyésztő lemezek lyukjaiban 100 μ l tápfolyadékban 40 000 sejtet ülepítettünk, majd ezeket a szűrt felülűszók 2% MBS tartalmú tápfolyadékban készített hígításával kezeltünk 24 óráig. RhIFN- γ (Genzyme, Cambridge, MA, US) 0–10 ng/ml hígításai szolgáltak kontrollként. IFN tipizálás céljára felülűszó mintákat előzőleg emberi IFN- γ ellenes poliklonális nyúl-antitestek (Genzyme) főlös mennyiségben lévő, 1:50 hígításával kezeltünk 60 percig. A sejtekre 100 μ l 1% metilcellulóz (Met-2000, Eurobio, Párizs, Franciaország) és 20% MBS tartalmú tápfolyadékkal készített gélt rétegeztünk. A sejteket 24 óra múlva 1% kristályibolyaoldattal festettük, a plakkokat számoltuk. Egy egység IFN értékét az 50% plakkszámcsökkentés alapján határoztuk meg (29).

b) Az IL-2 mennyiségi meghatározása. 1000 C₁₁L sejtet 10% MBS és 5×10^{-5} M β -merkaptotanol-tartalmú tápfolyadék 100 μ l-ében adagoltunk 96 lyukú lemezekbe azonos térfogatú, savmentes DMEM-ben felezően hígított szűrt felülűszókkal 24 órára. A kontrolltenyészetek rhIL-2 (Genzyme) 0–10 ng/ml hígításokat tartalmaztak. A kultúrákhoz 1 μ Ci ³H-timidint (Amersham, Aylesbury, Nagy-Britannia) adtunk, s 6 óra elteltével a sejtek izotóptartalmát meghatároztuk (23). Egy egység IL-2 értéket a maximális sejt szaporodás 50%-át kiváltó felülűszó-hígítás alapján számoltunk (29).

c) A TNF cytotoxicitásának mérése. Egymillió WEHI-164 sejtet 100 μ Ci Na[⁵¹Cr]O₄-tal (Amersham) jeleztünk 60 percig, majd 100 μ l-ben 5×10^5 mosott sejtet kevertünk a szűrt felülűszók 100 μ l MBS nélküli tápfolyadékban készült felező hígításaival. TNF-tipizálás céljából mintákat előzetesen 60 percig kezeltünk 1:50 hígítású, emberi TNF- α elleni poliklonális nyúl-antitestekkel, melyek nem reagálnak TNF- β -val (Genzyme). Kontrollként rhTNF- α (Genzyme) 0–10 ng/ml szolgált. A sejteket 6 óra múlva centrifugáltuk, izotóptartalmukat mértük. Egy egység TNF-aktivitást a sejtek 5% SDS-kezelés utáni maximális ⁵¹Cr kibocsátásának 50%-át kiváltó felülűszó-hígítás alapján állapítottuk meg (25).

Eredmények

A fertőzéstől és kezeléstől függetlenül, a sejtek életképessége egy hét után csökkent. Az első 9 napon a fertőzött sejtek 2–4%-a tartalmazott vírusantigéneket, s a 10.-tól a 15. napra kifejlődő cytopathiás hatás idejére ezek aránya 45% körül volt. Az LPS nem befolyásolta a HHV-6A szaporodását. A felülűszók szűrése során fertőző vírus nem jutott át. A nem kezelt HSB-2 sejtek szűrt felülűszói nem befolyásolták a HIV-1 szaporodását (1. ábra). A HHV-6A fertőzött sejtek felülűszói közül az 1. és 4. nap között szűrték fokozták a HIV-1 replikációját. A semmilyen kezeléssel nem érintett HIV-1 fertőzött kontrollkultúrákhoz képest a syncytiumok száma több mint tízszeresére, a RT-aktivitása több mint háromszorosára, a p24 vírusantigén termelése több mint hatszorosára nőtt. Mindhárom érték erősen szignifikáns. A 4. nap után szűrt felülűszók nem aktiválták a HIV-et. Az LPS-kezelt sejtek szűrt felülűszói sem befolyásolták a HIV-1 szaporodását, viszont a HHV-6A és LPS együttes hatása után szűrt felülűszók szignifikáns módon csökkentették a HHV-6A HIV-1 aktiváló hatását. Ez utóbbi jelenség időben egybeesik az LPS 2. és 4. nap közötti IFN- γ indukáló hatásával (1. táblázat), mely utóbbi biológiai aktivitását a γ -típus elleni antitest teljesen közömbösítette. Az egyúttal HHV-



1. ábra: A HIV-1 szaporodásának változása a HHV-6A fertőzött és LPS kezelt HSB-2 sejtek különböző időpontokban szűrt felülűszóinak hatására. A: a cytopathiás hatás változása (48h), B: a reverz transzkriptáz aktivitása a felülűszóban (72h), C: a p24 vírusantigén mennyisége a felülűszóban (72h) (cpm = percenkénti beütésszám, ng = nanogram, * = $p < 0,001$ a kontrollhoz viszonyítva, ** = $p < 0,001$ a HHV-6A ugyanazon a napon mért egyedüli hatásához viszonyítva)

6A-val is fertőzött HSB-2 kultúrákban az IFN- γ termelése eleinte egyharmadával kevesebb volt a csak LPS-kezeltkéhez képest. A TNF-aktivitást az α -típus elleni antitest nem befolyásolta, ez így β -típusú lehet. LPS hatására a rendkívül gyors TNF-kibocsátás egy átmeneti csökkenés után alacsonyabb szinten folytatódott. A HHV-6A az 1. és 4. napon váltotta ki a legtöbb TNF-termelést, LPS-szel együttes hatásukra viszont a maximális kibocsátás a 4. napra toldott (1. táblázat). A szűrt felülűszók TNF tartalmának ezek a mennyiségi változásai és a HIV-1 aktiváló hatásai között nem lehetett egyértelmű összefüggést kimutatni. IL-2 jelenlétét a szűrt felülűszók egyikében sem észleltük. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a HHV-6A HIV-1 aktiváló specifikus hatását nem IL-2 és nem TNF közvetíti.

Megbeszélés

Ezek az eredmények mutatják, hogy a HHV-6A által fertőzött lymphoid sejtekből a víruszaporodás korai szakaszában olyan anyagok szabadulnak fel, amelyek más

1. táblázat: HHV-6A fertőzés hatása HSB-2 sejtek cytokintermelésére

Időpont (napok)	Fertőzés és/vagy kezelés	TNF biológiai aktivitás (egység/ml)	IFN- γ (egység/ml)
0	Kezeletlen	18	< 1
	HHV-6A	115	< 1
	HHV-6A + LPS	80	< 1
	LPS	203	< 1
1/2	Kezeletlen	171	< 1
	HHV-6A	196	< 1
	HHV-6A + LPS	160	< 1
	LPS	342	< 1
1	Kezeletlen	189	< 1
	HHV-6A	222	< 1
	HHV-6A + LPS	259	15
	LPS	190	21
2	Kezeletlen	79	< 1
	HHV-6A	76	< 1
	HHV-6A + LPS	18	19
	LPS	190	27
4	Kezeletlen	105	< 1
	HHV-6A	225	< 1
	HHV-6A + LPS	319	67
	LPS	211	49
10	Kezeletlen	NV	< 1
	HHV-6A	NV	< 1
	HHV-6A + LPS	NV	< 1
	LPS	NV	< 1
15	Kezeletlen	98	< 1
	HHV-6A	135	< 1
	HHV-6A + LPS	225	< 1
	LPS	155	< 1

NV = nem vizsgált

lymphoid sejtekben a HIV-1 szaporodását jelentősen fokozzák. Mivel az itt alkalmazott HIV-1 inokulum elég nagy volt, a sejtek vírustermelő képessége is fokozódhatott, ami az RT és p24 emelkedését meghaladó syncytium-számban tükröződik. Monocyták/makrofágok HHV-6A fertőzése előben nem játszik ilyen szerepet a HIV-1 aktiválásában, ugyanis HHV-6A a makrofágokban latens fertőzést okoz (16), és a HHV-6A antigénekkal kezelt ilyen sejtekből felszabaduló monokinek sem fokozzák a HIV szaporodását (5). A monocytákból kibocsátott TNF- α a T-lymphocyták aktiválásán keresztül a HIV egyik leghatásosabb stimulátora (13). A TNF- β (lymphotoxin) sejt kultúrától függően feltehetően az egyidejűleg termelt más mediátorok együttes hatására fokozhatja vagy gátolhatja a HIV szaporodását (13, 27). Jelen esetben az LPS hatására hirtelen termelt nagyobb mennyiségű TNF-aktivitás, amely minden valószínűség szerint β -típusú, nem eredményezte a HIV aktiválódását, hanem mennyiségének csökkenése esett időben egybe a HIV aktiválódásával.

Bár ezen vizsgálatunkban nem volt célunk a HIV-1 aktiváló mediátor(ok) részletes vizsgálata, elképzelhetőnek tartjuk, hogy a TNF-molekulák valamilyen módosult formája, amely a szokásos biológiai próbában inaktív, eredményezi a HIV szaporodásának fokozódását, a normális változat pedig a kismértékű, de folyamatos replikációt tartja fenn (4, 9, 27). Ez tükröződ-

het a HSB-2 sejtek tenyésztésének 5. napjától vett felülúszók használata esetében, mikor is a savi vegyhatásúvá vált tápoldat HIV-1 gátló hatása (22) nem jutott érvényre.

A TNF- α és IFN- γ együttesen a HIV szaporodását a T-lymphocytákban gátolja (17, 27). Az LPS itt tapasztalt hatásában is ilyen jellegű hatás érvényesülhet. Az LPS közvetlenül nem befolyásolja a HIV szaporodását (5), sőt előkezelt makrofágok (1, 17) és T-sejtek (1) HIV-1 fertőzést gátolja, amely összefüggésben lehet a csökkent IL-6-képzéssel járó LPS-toleranciával (23). Az LPS ugyanígy csökkenti a HIV-vel rokonságban álló EIAV szaporodását is (28), ugyanakkor a tévesen egér-AIDS néven ismert, retrovíruskomplexek által létrehozott immunuszuppresszált állapotban IFN- γ indukció hiányában az állatok pusztulását fokozza (2). Az LPS további, emberi specifikus hatását mutatja, hogy az AIDS korai szakaszában a sugárzással méregtelenített LPS CD4⁺ sejtek számát hatékonyan növeli (23). Jelen munkánkban azt is tapasztaltuk, hogy a HHV-6A és LPS együttes hatásakor a HHV-6A késlelteti az LPS IFN- γ termelését serkentő hatását. A HHV-6A ilyen káros domináló szerepe egyes citokinek indukciójának szabályozásában a HSV-1, CMV, EBV együttes fertőzésekor is érvényesül (10).

HHV-6A fertőzött immunsejtek kultúráinak citokintermelése eddig nem volt ismert. Keringő fehérvérsejtek *in vitro* fertőzése során a HHV-6A rövid időn belül fokozza az IL-1 β és TNF- α termelését, nem serkenti az IL-6-ét (7), de gátolja a PHA által kiváltott IL-2 termelést (8). Újabb leírták, hogy a HHV-6 egy kemokin analógot kódol (19). Ezek is amellet szólnak, hogy a HHV-6A által indukált, eddig még nem azonosított mediátor aktiválhatja a HIV-t *in vivo*. A feltételezett mediátor a szervezetben keringésben lévő, de még inkább a nyirokcsomókban egymás szomszédságában elhelyezkedő immunsejtek között közvetíthet ugyanilyen transzaktiváló hatást. A HHV-6B IL-8 (12) és tartósan nagy mennyiségű IFN- α (15) képződését váltja ki, a HHV-7 pedig az IFN- γ termelését serkenti (20). Az utóbb említett citokineknek fontos szerepe lehet abban, hogy a HHV-6A hatásával ellentétben sem a HHV-6B, sem a HHV-7 nem képes a HIV-1 aktiválására, *in vitro* szaporodását pedig gátolja (3, 11).

Köszönetnyilvánítás: Ezt a tanulmányt az OTKA T-020489, a Nemzeti AIDS Bizottság 201/1 pályázata, valamint az Olasz Közegészségügyi Intézet AIDS Programja támogatta.

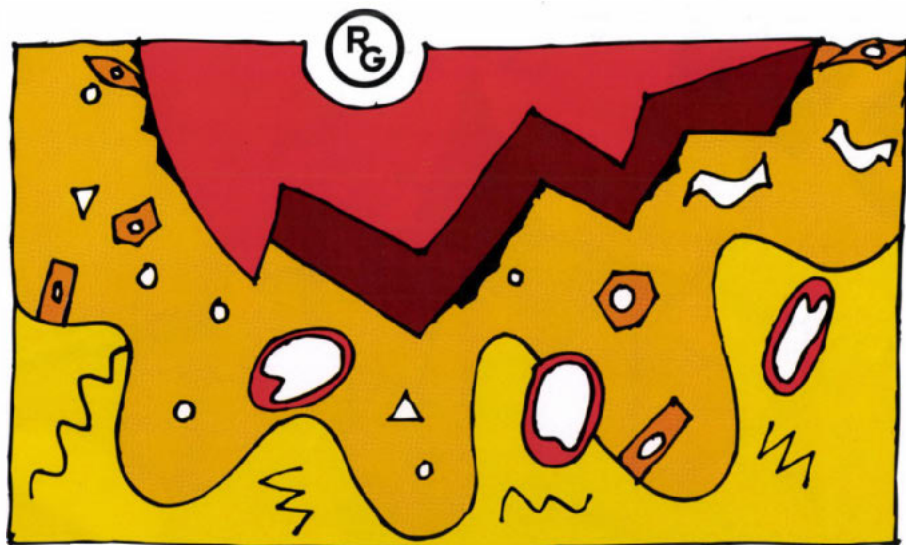
IRODALOM: 1. Alfano, M., Schmidt-mayerova, H., Bukrinsky, M.: Bacterial lipopolysaccharide is a potent inhibitor of HIV-1 replication in T lymphocytes and macrophages. *AIDS*, 1998, 12, 1424-1426. - 2. Aoki, Y., Hiromatsu, K., Arai, T. és mtsai: Lethal shock is inducible by lipopolysaccharide but not by superantigen in mice with retrovirus-induced immunodeficiency syndrome. *J. Immunol.*, 1995, 155, 3494-3500. - 3. Braun, K., Dominguez, G., Pellett, P. E.: Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, 512-567. - 4. Clouse, K. A., Powell, D., Washington, I. és mtsai: Monokine regulation of human immunodeficiency virus-1 expression in a chronically infected human T cell clone. *J. Immunol.*, 1989, 142, 431-438. - 5. Clouse, K. A., Robbins, P. B., Fernie, B. és mtsai: Viral antigen stimulation of the production of human monokines capable of regulating HIV1 expression. *J. Immunol.*, 1989, 143, 470-475. - 6. Emery, V. C., Atkins, M., C., Bowen, E. F. és mtsai: Interactions between β -herpes-viruses and human immunodeficiency virus *in vivo*. *J.*

Med. Virol., 1999, 57, 278-282. - 7. Flamand, L., Gosselin, J., D'Addario, M. és mtsai: Human herpesvirus 6 induces interleukin-1 β and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. *J. Virol.*, 1991, 65, 5105-5110. - 8. Flamand, L., Gosselin, J., Stefanescu, I. és mtsai: Immunosuppressive effect of human herpesvirus 6 on T-cell functions: Suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation. *Blood*, 1995, 85, 1263-1271. - 9. Folks, T. M., Justement, J., Kinter, A. és mtsai: Cytokine-induced expression of HIV-1 in a chronically infected promonocyte cell line. *Science*, 1987, 238, 800-802. - 10. Gosselin, J., Flamand, L., D'Addario, M. és mtsai: Modulatory effects of Epstein-Barr, herpes simplex, and human herpes-6 viral infections and coinfections on cytokine synthesis. *J. Immunol.*, 1992, 149, 181-187. - 11. Griffiths, P. D.: Studies of viral cofactors for human immunodeficiency virus *in vitro* and *in vivo*. *J. Gen. Virol.*, 1998, 79, 213-220. - 12. Inagi, R., Guntapong, R., Nakao, M. és mtsai: Human herpesvirus 6 induces IL-8 gene expression in human hepatoma cell line, HepG2. *J. Med. Virol.*, 1996, 49, 34-40. - 13. Israel, N., Hazan, U., Alcamí, J. és mtsai: Tumor necrosis factor stimulates transcription of HIV-1 in human T lymphocytes, independently and synergistically with mitogens. *J. Immunol.*, 1989, 143, 3956-3960. - 14. Iuliano, R., Trovato, R., Lico, S. és mtsai: Human herpesvirus 6 reactivation in a longitudinal study of two HIV-1 infected patients. *J. Med. Virol.*, 1997, 51, 259-264. - 15. Kikuta, H., Nakane, A., Lu, H. és mtsai: Interferon induction by human herpesvirus 6 in mononuclear cells. *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 35-38. - 16. Kondo, K., Kondo, T., Okuno, T. és mtsai: Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J. Gen. Virol.*, 1991, 72, 1401-1408. - 17. Kornbluth, R. S., Oh, P. S., Munis, J. R. és mtsai: Interferons and bacterial lipopolysaccharide protect macrophages from productive infection by human immunodeficiency virus *in vitro*. *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1137-1151. - 18. Maródi, C. L., Csiszár, A., Sieera-Vazquez, B. és mtsai: Studies on the antibodies to human herpesvirus 6 among Hungarian patients with asymptomatic HIV infection. *Pathol. Oncol. Res.*, 1998, 4, 56-61. - 19. Nicholas, J., Martin, M. E. D.: Nucleotide sequence analysis of a 38.5-kilobase-pair region of the genome of human herpesvirus 6 encoding human cytomegalovirus immediate-early gene homologs and transactivating functions. *J. Virol.*, 1994, 68, 597-610. - 20. Ongrádi J., Ahmad, A., Menezes, J.: A HHV-7 által kiváltott citokín termelés fehérvérsejtekben. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 1935-1939. - 21. Ongrádi J., Bánhegyi D., Maródi C. L. és mtsai: HHV-6A ellenes antitestek a HIV-fertőzés veszélyének és lefolyásának során. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 1881-1885. - 22. Ongrádi J., Ceccherini-Nelli, L., Pistello, M. és mtsai: A szerzett immunhiány vírusának és a virustermelő sejteknek eltérő érzékenysége savi vegyhatás iránt: Klinikai következtetések. *Orv. Hetil.*, 1990, 131, 1959-1964. - 23. Ongrádi J., Hadden, J. W., Bertók L. és mtsai: HIV-1 fertőzött lymphocytáinak *in vitro* együttes serkentetősége inozin származékokkal és sugárdetoxikált endotoxinnal. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 653-659. - 24. Ongrádi, J., Iuliano, R., Rossi, M. és mtsai: Transcellular transactivation of HIV-1 by HHV-6. *Acta Microbiol., Immunobiol. Hung.*, 1994, 41, Suppl. 1., 52. - 25. Ongrádi J., Specter, S., Horváth A. és mtsai: Marihuána és retrovírus additív hatása egerek természetes ölsejt-aktivitásának kimerülésében. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 81-84. - 26. Ongrádi J., Szilágyi F. J., Cunningham, C.: Vizsgálatok a vesiculás stomatitis vírusa (VSV) egyes hőérzékeny mutánsainak fehérjéiről. *Magy. Állato. Lapja*, 1984, 39, 113-115. - 27. Rosenberg, Z. F., Fauci, A. S.: Immunopathogenic mechanism of HIV infection: cytokine induction of HIV expression. *Immunology Today*, 1990, 11, 176-180. - 28. Smith, T. A., Davis, E., Carpenter, S.: Endotoxin treatment of equine infectious anaemia virus-infected horse macrophage cultures decreases production of infectious virus. *J. Gen. Virol.*, 1998, 79, 747-755. - 29. Soldaini, E., Matteucci, D., Capobianchi, M. R. és mtsai: Alterations of T-cell functions during Friend leukemia complex infection: Defective signal transduction? *Viral. Immunol.*, 1991, 4, 139-149. - 30. Yamada, O., Hattori, N., Kurimura, T. és mtsai: Inhibitor of growth of HIV by human natural interferon *in vitro*. *AIDS Res. Human Retrovir.*, 1988, 4, 287-294.

(Ongrádi József dr., Budapest, Mária utca 41. 1085)

PÓTOLJA A HIÁNYT!

Kuriózum a sebgyógyításban




CURIOSIN

20,5 mg cink-hyaluronát 10 ml oldat

Hazai kutatók által kifejlesztett originális gyógyszerkészítmény.

Természetes anyagokból előállított hatóanyaga
**a lábszárfekélyek, felfekvések és
nehezen gyógyuló sebek gyógyulásának**
oki terápiáját jelenti.

Összetételében a hyaluronsav mellé rendelt cink-komponens
bakteriosztatikus hatása révén jelentősen csökkenti
a sebek gyógyulási idejét.



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz.

Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta
200 mg tabletta
5% krém

ÚJ!

Közgyógyellátottak részére
érfítésmentesen rendelhető

Az elérhető,
hatékony terápia,
ami csak
a vírusokat teszi tönkre...

További információ



EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

Emlékezés dr. Purjesz Béla professzorra (1884–1959)

„... a régvolt embereknek mit sem jelent az utókor emlékezése, amelyekre valóban az élőknek lenne szüksége, hogy a múltból levonhassák a lehetséges tanulságokat és kiválasszák a maguk számára a követésre érdemes példákat, a legjobbakat az egykor élt emberek közül, akiknek élete bevilágíthatja a ma élő és a jövő nemzedékek útját.”

(Petri Gábor, 1984.)



Negyven évvel ezelőtt, 1959. szeptember 14-én hunyt el Purjesz Béla dr. tanszékvezető egyetemi tanár, a Szegedi Belgyógyászati Diagnosztikai Klinika (1931–1950) alapító professzora.

A múlt évek kérelmelhetetlen köde és homálya eltakarja a heroikus tetteket szerényen, de mindenkor tudatosan cselekvő névtelen hősokeket. Ilyen volt Purjesz Béla professzor is, aki többekkel együtt jelentős szerepet vállalt a szegedi egyetem működésének megindításában és a II. világháborúban elpusztult tudományos élet újjászervezésében.

Dr. Purjesz Béla, a Csongrád megyei belgyógyász-jogász-lapszerkesztő Purjesz család egyik kimagasló képviselője, 1884. október 14-én született Mindszentben. Elemi iskoláit és a gimnáziumot Szentesen végezte, majd a budapesti egyetem orvosi karán (1902–1907) tanult, ahol orvosdoktorrá avatták. Gyakorlati évének és katonai szolgálatának letöltése után 1908-ban a nagybátyja, Purjesz Zsigmond által vezetett kolozsvári belklinikán lett gyakornok, ahol a szakmai alapozó ismeretek mellett életre szóló szellemi indítást is kapott. Purjesz Zsigmond, a neves professzor azon kevesek közé tartozott, aki megérte, hogy még életében szobrot emeltek tiszteletére Kolozsvárott, klinikája kerjében. Purjesz Zsigmond nyugdíjazása után tanszéki utóda legkiválóbb tanítvá-

nya, id. Jancsó Miklós lett. Ezen a klinikán (Kolozsvár, Karolina Kórház) Purjesz Béla 1912-től már tanársegédként dolgozott.

Purjesz Béla 1914-ben háromhónapos ösztöndíjjal Németországba utazott. Az általános mozgósításra innen tért haza, ezredorvosként front-, majd katonai szolgálatot teljesített (1918. november 20-ig). A harctérről 1915 februárjában súlyos mellhártyagyulladás miatt került haza. Felgyógyulása után az unitárius gimnáziumban létesített tartalékkórházban teljesített szolgálatot. Így alkalma volt 1915 májusában magántanári habilitációra *A szív és vérkeringési szervek kór- és gyógytana* tárgyköréből. Később különböző tartalékkórházakban mint osztályvezető orvos működött. 1917–1918-ban az alsószombatfalvi tüdőbeteg-, majd a kolozsvári „szívmegegyelő” kórházat vezette.

Kolozsvár 1918. december 24-én bekövetkezett román megszállásával megpecsételődött az 1581-ben létesített Báthory-Egyetem utódja, a kolozsvári M. Kir. Ferenc József Tudományegyetem sorsa. 1919. november 3-án, román egyetemmel átalakítása során az oktatók és a tudományos segédzsemet nagy része megtagadta a hűségeskü letételét. Jelentős részük Budapestre menekült, ahol három tanéven át működött ideiglenesen a kolozsvári egyetem. Purjesz Béla Kolozsvárott maradt és két éven át magánpraxist folytatott.

„Én láttam Purjesz Bélát 1919 októberében ... A jövője jövőtlennek, klinikus karrierje derékba töröttnek látszott, de arcán nem vehettünk észre semmit abból, ami benne végbement” – idézte fel gyászbeszédében dr. Berkessy László, a volt munkatárs.

A látszatra befelé forduló, magányos, sokaktól gyenge embernek tartott Purjesz Béla nagy akarateréjét, magas szintű erkölcsi hitét akkor, de későbbi életében, a legnehezebb időkben is számtalan alkalommal bizonyította. Kolozsvárott magánpraxist folytató rövid időszakában (1921 júniusáig) a külföldi és a magyar orvosi szakfolyóiratok pótlására nagyszerű kezdeményezésbe kezdett. *Benedek László* gyakorló orvossal megindította az *Erdélyi Orvosi Lap* című, kéthetente megjelenő folyóiratot, amelynek sikere méltán igazolta Purjesz Béla szervezői és szerkesztői adottságát is.

1921-ben megoldódott a kolozsvári egyetem szegedi elhelyezése, és id. Jancsó Miklós professzor kapott megbízást a szerény körülmények között megnyíló belgyógyászati klinika vezetésére. A repatriáló vonattal Purjesz Béla is búcsút vett a „kincses” Kolozsvártól, orvosi és tudományos pályájának első állomásától.

Szegeden az egyetem 1921. október 21-i ünnepélyes megnyitása után, a Kálvária téren ideiglenesen elhelyezett belgyógyászati klinika beindításában Purjesz Béla mint tanársegéd vett részt. A „*Szív- és vérkeringési szervek kór- és gyógytana*” című tárgy mellett a „*Belgyógyászati diagnosztika*” című kötelező tárgy előadását is megkezdte. 1926-ban adjunktussá nevezték ki és elnyerte a ny. rk. tanári címet. Fontos szerepe lesz 1928-tól, midőn id. Jancsó professzor betegeskedni kezdett; ellátta a vezető helyettesítését.

Az új, Tisza-parti klinikasor elkészülése után, 1929-ben ő látta el a klinika költöztetése és berendezése irányítását. Jancsó professzor 1930. július 19-én elhunyt, ezért a klinikát Purjesz Béla mint megbízott igazgató vezette 1931. július 27-ig. 1931. július 28-án ny. r. tanárként az újonnan létrehozott Belgyógyászati Diagnosztikai Klinika igazgatójává nevezték ki. Ezen tisztséget 1950. április 1-jén történt nyugdíjazásáig látta el.

Purjesz professzor szakmai és emberi tulajdonságairól a tanítványok és munkatársak közül dr. Buday Margit főorvosnő visszaemlékezését idézzük: „A klinika szellemét egyénisége szabta meg.” Dr. Petri Gábor prorektor megemlékezésében 1984-ben így jellemezte őt: „Purjesz Bélát rendkívül mély és alapos tudása, kiváló memóriája, műveltsége sem tette jó előadóvá. Számos tanítványa ugyanakkor megszodálta óriási tapasztalatát, 41 évi egyetemi működése során alapuló kiemelkedő diagnosztikai érzékét, orvosi gondolkodásának célratoró egyszerűségét és logikáját, mely a laboratóriumot nem a diagnózis kiindulópontjának, csupán igazolásának tekintette. Tanítványait végtelen türelemmel, odaadással, figyelemmel oktatta és főként nevelte. Legjobb példáját mutatta a klasszikus orvosi erényeknek, a beteg iránti emberségnek, tapintatnak és lelkiismeretességnek. ... Akinek az ágyánál megállt és akihez szólt, mindjárt jobban érezte magát és bízott a gyógyulásban. Márpedig minden beteg ágyánál megállott. Jóságos magatartást tanúsított munkatársai iránt is. Finoman figyelmeztette őket, de nem korholta. Ez a szelídség és türelem nem jelentett engedményt a munkarend és az intézeti fegyelem rovására. ... Klinikai dolgozószobájában elhelyezett magánkönyvtára mindenki számára bármikor rendelkezésre állott. Ha olykor eltűnt egy-egy könyv, bölcs mosollyal azt mondta, hogy a kultúrának ez is egyik terjesztési módja.”

A munkafiziológia mint modern tudomány, az 1920-as években kezdett elterjedni a világon. Hazánkban munkafiziológiai és sportorvosi kérdésekkel először a szegedi egyetemen kezdtek el foglalkozni. 1928-ban Purjesz Béla rk. tanár tervei és irányítása szerint a Belgyógyászati Klinikán és az Élettani Intézetben (vezető prof. Veress Elemér) indultak meg az első hazai, tervszerű sportorvosi vizsgálatok. 1935. március 29-én engedélyezték a szegedi sportorvosi Vizsgáló Állomás felállítását Csinády Jenő tanársegéd vezetésével.

Az 1941. évi fajvédelmi törvény érzékenyen érintette az orvosi kar professzorait, meghurcolták Purjesz Béla és Rusznyák István nemzetközileg elismert professzorokat is. Mentésük érdekében az orvosi kar kiválóságai - petíciót írtak. A beadványt Vidakovits Kamilló, Ditrői Gábor, Baló József, Rávnay Tamás, Jancsó Miklós, Kanyó Béla, Ivánovics György, Veress Elemér, Szent-Györgyi

Albert, Kramár Jenő, Gellért Albert, Batizfalvy János, Kulcsár Ferenc és Dávid Lajos írta alá.

A magyar állami vezetés szintjére eljutott „mentesítési” ügy eredményeként Bécsnél, a deportáltak vagonjából kiemelték Purjesz Bélát, aki csak akkor volt hajlandó kiszállni a marhavagonokba beszáfoltak közül, ha Rusznyák Istvánt is kiengedik. Rusznyák István Budapesten élte meg a háború végét, Purjesz Béla egy ideig nem mert Szegedre visszatérni, Budapesten bújkált.

Purjesz professzor 1944 októberében visszatért Szegedre. Az orvosi karból egyedül maradt Vidakovits Kamilló sebészprofesszor, valamint négy bölcsész-, matematika-, természettudományi kari professzor segítségével már november 1-jén megindították az egyetem életét s így folytatódhatott a háborús események miatt megszakított 1944/45-ös tanév. 1944 decemberében Purjesz Bélát is megválasztották azon 25 szegedi küldött közé, akik a debreceni Ideiglenes Nemzeti Kormány által összehívott nemzetgyűlésen Szeged városát képviselték. A szegedi küldöttség a téli hidegben nyitott teherautón utazott Debrecenbe. Purjesz Bélát az 1944/45-ös tanév II. félévében az Orvosi Kar dékánjává, 1945/46-ös tanévben rektorral választották, az 1946/47-es tanévben prorektor volt.

Érdemei elismeréseként abban a kivételes elismerésben részesült, hogy 1946-ban a saját egyeteme díszdoktorral avatta. Purjesz professzor támogatott mindent, ami szép és jó volt, például a menza és a diákszociális ügyeket. Kiemelkedő humánusát az is igazolja, hogy saját költségén egy kollégiumot is berendezett. A külföldi orvosi szakirodalom hiányát azzal kívánta pótolni, hogy 1947-ben megindította az *Orvostudományi Beszámoló* néven megjelentetett referáló szemlét, amely eredeti cikkeket is közölt.

Mindezek ellenére főleg 1946-ban sajtótámadások indultak, amelyek egyik célpontja Purjesz Béla a volt fasiszmus üldözöttje, és a debreceni nemzetgyűlés szegedi képviselője, akinek oly sokat köszönhetett a város és az egyetem. Purjesz professzort a megaláztatások után 1950. április 1-jén váratlanul idő előtt nyugdíjazták. A kényszernyugdíjazás visszavonásáért a professzor tisztelői és barátai több száz aláírással kérelmet küldtek el Rákosi Mátyás irodájába. Rákosi nem akart sem emlékezni, sem intézkedni. Pedig adósa volt Purjesz professzornak, amint azt Annus néni – a professzor házvetője és gondozója – visszaemlékezésében elmondta. A harmincas években Rákosi Mátyás a Csillag-börtönben raboskodott, s mivel egy tuberculosos fertőzés nagyon legyengítette, a börtön vezetése Purjesz professzort kérte fel konziliáriusi teendőkre. A vizsgálat után a professzor a gyógyszereken kívül jobb ellátást, napos cellát és sok sétát javasolt, amit a fogoly meg is kapott.

Purjesz Béla türelemmel viselte el a méltánytalanságot, akárcsak egészségi állapotának fokozatos romlását, a magányosságot. Tanítványai és hűséges segítőtje, Anna néni hozták el számára a szakirodalmat, amikor már lakását nem tudta elhagyni. Ez időszakban készítette el „*A belgyógyászat és határterületiének szindrómái*” című nagy kézikönyvét, amely Kelemen Endre professzor – a hűséges tanítvány – szerkesztésében 1965-ben jelent meg. Látogatói mindig könyveket és folyóiratokat láttak a professzor körül; dolgozott, míg csak ki nem hullott kezéből a toll.

Az óriási emberismerettel rendelkező *Petri Gábor* professzor írta 1984-ben:

„Ez az áldott lelkű, jóságos ember, akinek arcáról szinte sohasem tűnt el a szelíd mosoly, nem maszkot viselt, mert barátságos tekintete, a szívjósága, a megértés, az emberi szenvedés iránti szánalom, a valódi ember-szeretet visszatükröződése volt. Nagyon sokat tudott a medicinából és az emberi életéről, alapos és sokoldalú ismerője volt a kultúra javainak és épp ez tette szerényé. Ez a békés, szelíd, mosolygó arc nem gyengeséget jelentett, mert mögötte olyan tiszta és kemény jellem rejtő-

zött, amelyet nem rendítettek meg sem a sors csapásai, sem a méltánytalan sérelmek.”

IRODALOM: 1. *Berkessy L.*: Dr. Purjesz Béla. (Gyászbeszéd) SZOTE Évkönyve az 1959/60. tanévről. Szeged, 1964. SZOTE, 106–108. old. – 2. *id. Jancsó M.*: Purjesz Zsigmond. Orv. Hetil., 1918, 7, 92–94. – 3. *Petri G.*: Emlékezés Purjesz Béla professzorra (1884–1959). Orv. Hetil., 1984, 125, 3057–3059. – 4. *Rávnay T.*: Dr. Purjesz Béla 1884–1959. (Nekrológ) SZOTE Évkönyve az 1959/60. tanévről. Szeged, 1964. SZOTE, 103–105. old. – 5. *Szabó T., Zallár A.*: Dr. Purjesz Béla. Szeged, 1993. SZOTE, 65. old.

Zallár Andor dr.

A XIX. század végi magyar egészségügy tükörképe a *Természettudományi Közönyben*

Első közegészségtan-professzorunk rendkívüli tudományos teljesítményének a szerkesztői oldala bizonyára kevéssé ismert, bár az is szerves része a nagy egészségnek. Nem feltétlenül az általa alapított *Egészség* című folyóiratra gondolunk, hanem a *Természettudományi Közöny* 1880–1886 közötti évfolyamaira, amelyek címlapján *Szily Kálmán* és *Paszlavszy József* mellett *Fodor József* neve is olvasható. *Szily* főtítkár szerint ekkor valójában ő volt a főszerkesztő (6). Az igényes népszerűsítő szaklap orvostörténeti méltatása még várat magára, pedig ahova *Balogh Kálmán*, *Högyes Endre*, *Fodor József*, *Laufenauer Károly* és illusztris társai szívesen küldték írásait, akkor is figyelemre méltó, ha ez ismeretterjesztő szinten történt. A legkiválóbbak vettek részt a természettudományos közművelődésben.

Érdeemes felidézni, milyen történelmi körülmények között született meg a címbeli tárgykor írásos közvetítője. A *Királyi Magyar Természettudományi Társulat* már 1841-től „összefogta” a nem humán érdeklődésű hazai szakembereket, de önálló folyóirat helyett csak időszakos kiadványokra telt. A szabadságharc idején még arra sem, mert a papír a mozgósításra kellett. A Bach-korszakban viszont minden népszerűsítést politikumnak vélték, ezért csak az 1867-es kiegyezés utáni szabadabb légkör tette lehetővé – sőt kívánta meg – egy létszámában nem nagy, de mégis létező művelt közönség korszerű tájékoztatását. Ahogy az első egyszemélyes szerkesztő, *Szily Kálmán* írta: „Az, amit eddigelé magyar természettudományi irodalomnak lehet nevezni, majdnem kivétel nélkül, akadémiai és hasonnemű kiadványokból vagy tankönyvekből, iskolai kézikönyvekből áll.” (6). Tehát egyik felette, a másik alatta volt az igényeknek. A közöttük lévő űrt töltötte ki 1869 januárjától a havonta megjelenő *Természettudományi Közöny*, a német *Naturforscher* mintájára. Tárgyjegyzéke ábécé-sorrendben az állattantól a vegytanig terjed. Nyolc témakörben negyedik az orvostudomány eredményeit tárgyaló fiziológiai fejezet. Színvonalát *Fodor* szerkesztéséig *Balogh Kálmán* biztosította, miközben az *Orvosi Hetilap* főmunkatársi

teendőit szintén ellátta. Az első évfolyam szomorú kötelességet rótt mindjárt a kitűnő kutatóra: a kar büszkeségét, *Balassa János* professzort kellett búcsúztatnia (2). Ha a kései érdeklődő belelapoz a *Természettudományi Közöny* korai évfolyamaiba, elképed némely írás időszerszerűségén. *Dapsy László* például azt feszegeti, miként befolyásolja majd a Tisza szabályozása a talajviszonyokat, vagy miért esett az 1879. esztendőben világszerte annyi eső? Igaz, nem orvosi problémák ezek, de érdekesebbek néhány azóta már megoldott közegészségügyi kérdésnél.

A *Természettudományi Közönyt* kis személyes közjáték után 1871-től a fizikus *Szily Kálmán*, a vegyész *Lengyel Béla*, valamint a geológus *Petrovics Gyula* alkotott hármas állította össze, a szerkesztőbizottság helyére szakértő rovatvezetők kerültek. Az élettanra a már említett *Balogh Kálmán*, a természettanra pedig báró *Eötvös Loránd*. A redaktori felállás 1877-től újra változott, *Szily* mellé az ásványtanász *Paszlavszy József* társult, és 1880-ig ketten szerkesztették az egyre népszerűbb folyóiratot. Csak „találomra”: az 1879-es évfolyamban olvashatunk *A hibás színlátásról* (Imre József), *Az asztracháni pestisről* (Rózsahegy Aladár), *Az orvosi tudomány újabbkori haladásáról és népszerűsítésének szükségéről* (Scheiber Henrik). Olyan, a mai napig nem egyértelműen megválaszolt kérdés is, hogy „ártalmas-e az egészségre a salicylsavnak kis adagban való huzamosabb élvezete?” (10). Kolbe lipcsei professzor klinikai tapasztalata alapján a referens az ellenkezőjét állítja, mert ha valaki egész télen tartósított befőttet fogyaszt, mellékhatások biztosan jelentkeznek.

A *Szily–Paszlavszy* kettős neve között 1880-tól *Fodor József* olvasható, ő lett ugyanis a *Kir. M. Természettudományi Társulat* választott első titkára. Szerkesztésében az orvos szerzők száma szembetűnően megsaporodott. A fiziológus-farmakológus *Balogh Kálmán*, a fülész *Böke Gyula*, maga *Fodor József*, a később kolozsvári közegészségtanász *Rózsahegy Aladár*, a debreceni *Török József* tanár, valamennyien országosan ismertek. A nem orvosi jellegű írások közül *Szily Kálmán*nak

a *Ha majd a kőszén elfogy* (9) című eszmefuttatása a legérdekesebb. Írjuk az „aszalt napsugár”, vagy „fekete gyémánt” helyébe a kőolaj szót, a cikk akár ma is megjelenhetne. Lényege, hogy a kutatásnak új energiaforrás után kell nézni, mert a geológiai készletek korlátozottak. Szerzőnk a nap, a szél és vizesések erejének hasznosítására hívja fel a figyelmet, vagyis a meteorológiai tényezőkkel való okos gazdálkodásra. Az elektromos korszak köszöbén, amikor Schaffhausen városa mellett már vízi turbina állítja elő és „drótkötél” szállítja szét a szükséges löerőket.

Fodor József írása „a hideglelős vidékek esteli levegőjéről” itáliai tapasztalatokra támaszkodik, ahol napzálla után a vizek mellett már nem mennek a szabadba, illetve nem építenek lakást a tavakhoz közel. Ha mégis, akkor aludni az épület legfelsőbb szintjére térnek. Szűnyogról nincs szó, mégis így a moszkító-inváziót kerülik el. Ahol ezt teszik, sokkal ritkább a malária előfordulása. Hazai viszonyokról szólva a kitűnő tudós szinte költői stílusban ír, egyáltalán nem romantikus sorokat. „Különösen gyakran találkozunk a falusi lakosok között olyanokkal, akiknek arczuk sárga, hasuk, gyomruk felpuffadt, emésztésük rossz. Ezek rendszeren hideglelős emberek, akiket minden tavaszkor előfog a rázó hideg, meggyötri őket heteken keresztül, azután kis nyugtot hagy az őszig, amikor megint végig kínozza őket.” (4) Majd így folytatta: „a szép magyar föld nemcsak aczélos bűzát terem, de sárga betegséget is... ahol ki-kiszáradó mocsarak, ingoványok területnek el, nagy lapályok vagy szűk völgyek mélyedéseiben, a nedves kaszálókon, ott van a betegség termőföldje”. Segíteni csak a lápok lecsapolásával, a kiszáritott földek termővé törésével lehet. Addig pedig akár az olaszok, a magyarok is kerüljék napnyugta után a vizek melletti tartózkodást.

Érdekes Fuchs Dávid cikke a „tisztátlan tejről”, szerinte a piacon árult fehér folyékony táplálékot nemcsak kémiai, hanem bakteriológiai szempontból is vizsgálni kellene.

Balogh Kálmán társulati beszámolójából két érdekességet érdemes megemlíteni: a bostoni *Science Observer* csereviszony kialakítására szólította fel a társaságot, amelyet természetesen elfogadtak, másrészt 1879-ben a tagok létszáma már 5121 személy, közöttük 73 hölgy volt.

Az orvosi fejezet két részre, élettani és egészségügyi tárgykörre módosult. Böke tanár cikke *A hallásról és halló készülékekről* (3) az előbbihez, a *Védőoltás koleránál* (tyúkkoleránál) az utóbbihoz tartozik. Természetesen Pasteur módszere szerint. Az előző írásban az érdemes fülész a hangvezető és -felfogó érzékszervünk fiziológiáját, patológiáját, valamint a hallás javítására készített kísérleti eszközöket ismerteti. Ilyenek: a fogak közé helyezett kemény kaucsuklemez, amelyet a chicagói R. Rhodes professzor „Audiphone” néven szabadalmaztatott, továbbá Cincinnati városában a Graidon-féle „Elektromikrophone”. Ez zsebben hordható kis instrumentum, a belőle kivezetett zsinóron lévő fadarabka szintén a fogak közvetítésével továbbítja a mikrofonba mondott hangokat. Ezek természetesen a hirdetésektől eltérően nem csodaműszerek, mert ahol a hallóideg „süket”, ott hangfelfogásról szó nem lehet. A korrall járó hypacusist a látás romlásához hasonlítja, amely szemüveg-analógia alapján javítható. Ilyenek a hanggyűjtő

eszközök: csövek, kürt alakú kagylók, sajnos még idomtalanok és feltűnés nélkül nem használhatók. Egyik budapesti mérnök szintén konstruált egy kisméretű, hegedű alakú készüléket. A hangok vezetésére hallássérülésnél a koponyacsontok szolgálnak, így a távolság „át-hidalása” egyelőre lehetetlen. Ezért a hírverés sem amerikai méretű. Böke tanár írása jól érzékelteti, mennyire kiegészítheti egymást a hasznosság és érdekesség.

A cikkek nagy részének csak a címét tudjuk idézni. A következő évfolyamban Babes Viktor (magyarosan írva, pesti tudósként) *A betegség-okozó baktériumokról* értekezett. Még nem ismerte a szaprofita mikrobákat. A kórokozók mindössze három csoportra osztotta: 1. amikor a boncolásnál a baktériumok tömegesen kimutathatók (lépfene, tüdőgyulladás stb.); 2. amelyeknél a kórkép és a jelen lévő bacilusok viszonya nem tisztázott (diftéria, tífusz stb.); 3. ha a kétségtelenül fertőző betegségeknek mikroszkópos kórokozók nem találhatóak (malária, szifilisz, tbc, lepra). A beosztás érthető, párizsi útjára csak aztán ment, Laveran sem írta le még a plasmodiumokat. A tüdőgyulladást okozó diplococcus-variációt viszont Babes az elsők között mutatta ki (1).

Rózsahegy Aladár *A váltóláz okáról* című cikkében már a mocsaras talajból kitenyészett bacilusokat ismertette, nyilván semmi közük nem volt a „sárga betegséghez”, a bizonytalan kigőzölgés helyett már valami gőrcsővel látható kórokozókat akartak találni. Az *Egészségtan* gyűjteményben olvashatunk a lakások nyári klímájáról, a hús konzerválásáról, a pneumatikus gyógymodokról, a védőoltásokról. Az élettani részben az öszülésről, a hebegésről, a hypnotismusról, a zene befolyásáról a vérkeringésre. Valamennyi írás a mohón olvasó közönség elemi érdeklődését elégítette ki. Egyes számokat újra kellett nyomtatni. Az, hogy Than Károly professzor épp az ártézi kutak vizéről értekezett, nem független Fodor József szerkesztői koncepciójától. Miként ugyanezen szakembernek a levegő analíziséről szóló közleménye.

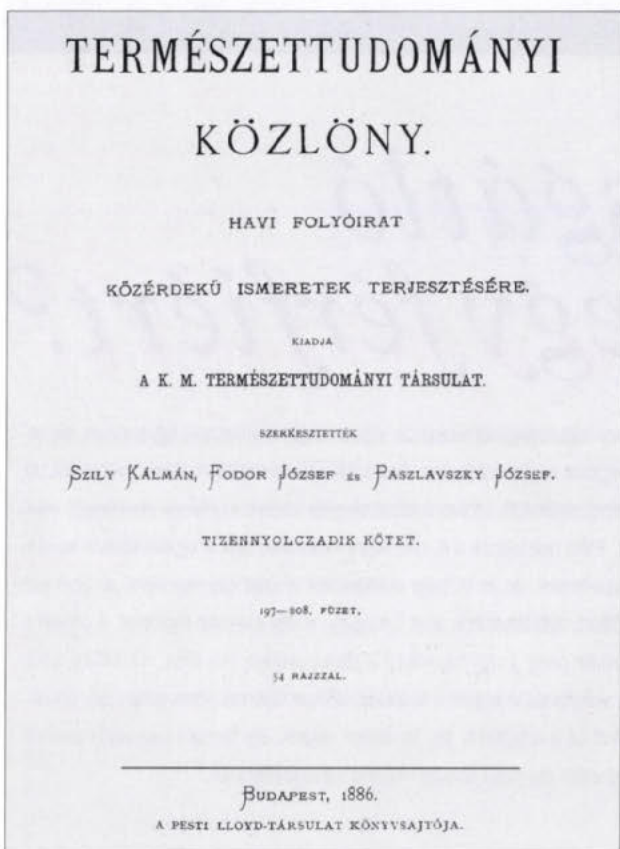
Higiénikus főszerkesztőnk 1881. szeptember 16-án Bécsben *A légfűtésről* tartott előadást. Magyar nyelvű változata a *Természettudományi Közölny* hasábjain is megjelent (5). A légfűtés elleni leggyakrabban hangoztatott vádak: száraz levegője izgatja a nyálkahártyát, a kemencéről felszálló por és korom kellemetlen szagot áraszt, következképp fejfájást okozhat. Fodor kísérletileg kimutatta, hogy a szakszerűen működtetett légfűtésnél nem szárazabb a levegő, mert benne ugyanannyi vízgőz mérhető. A fűtőtestet nem szabad izzítani és mindig tisztán kell tartani. Ha a kiáramlatató kémény megfelelőképp cirkulál, a levegőben nincs szén-dioxid-felhalmozódás. Mindent egybevetve a légfűtés gazdaságos, higiénikus és szabályozható. Tehát a hiba nem a szerkezetben, hanem a kivitelezésben van. Ne feledjük, a müncheni paloták légfűtését ekkor már Pettenkofer professzor ellenőrizte.

Az 1882-es évfolyamba már az akkor megalakult Ideg- és Elmegyógyászati Klinika első igazgatója, Laufenauer Károly írt cikket *A szaglászról és szerveiről* (8). Hivatkozik Cooper regényeinek ismert indián alakjaira, akiknek szaglóképessége a vadászebekével vetekedett. A fehér embert a vizelet szagáról megismerték. Köztudott a vakok ilyen irányú kifinomult érzéke. Begbie angol orvos a kiütéses tífuszt a vér szagáról tudta diagnosztizálni,

de a nagy Skoda is mindig igénybe vette ezt az ősi érzékszervét. Krompecher István professzor szerint egyeseknél a bulbus olfactorius atavisztikusan fejlett, ők az orrukkal is azonosítani tudnak személyeket. Jeles anatómusunk több fogadást nyert ezzel a képességével.

Az említett évfolyam két külföldi „sztárja” Pasteur és Darwin. Az érzékszerveket Szili Adolf egészítette ki A színvakságról írott cikkével. Akkor még a Holmgren-féle színes pamuttekercsek válogatásával szűrték ki a szintévesztőket. Aztán a Raade-féle nemzetközi színskála 882 különböző csíkja előzte meg a ma használatos szám-és betűmozaikokat.

Végül – három évfolyamot átugorva – Fodor József utolsó szerkesztői „terméséből” idézünk. Az 1886. évi kötetben (1. ábra) annyi az orvos, hogy elég a neveiket felsorolni. Azary Ákos a Chauveau-féle oltóanyagot ismertette, amelyet a lyoni állatorvosi intézetben állítottak elő, lépfene ellen. Babes a Pasteur-féle veszettséggyógyító módszer jelentőségét méltatta. Báron Jónás a sérvkizáródás operálhatóságával foglalkozott. Bécsi Gedeon „a magas kómetszésekről” tartott előadást a saját tapasztalatai alapján. Az akkor feltűnt Chyzer Kornél a hazai fürdőkre, valamint közegészségügyi bajainknak a természettudományos ismeretek hiányával való összefüggésekre hívta fel a közfigyelmet.



1. ábra: A „Természettudományi Közlöny” címoldala, Fodor József társszerkesztése idején

Fodor József a fojtó levegőről, a vasúti kocsik karbolsavas fertőtlenítéséről, az égő gáz oxigénfogyasztásáról, az eosin festék egészségkárosító hatásáról írt.

Külön figyelmet érdemel Hőgyes Endre cikke *Egy újabb akusztikus reflex tünetnyéről* (7). Leírja, hogy tengerimalacnál az agyfélteke, az agydúcok és ikertestek kiirtása után is zene hatására ritmikus mozgásokat észlelt. Az embernél a reflexív ugyanazon pályákhoz kötött, ez magyarázza, hogy zene hatására a tömeg öntudatlanul hasonlóképp viselkedik. A tánc, torna, lovaglás szintén reflexmozgások eredménye. Hőgyes korában ez még nem volt evidencia. Egészséges ember ezt ellenőrzés alatt tudja tartani, de bizonyos idegbetegségeknél nem.

A veszettség „fertőző anyagáról” szintén Hőgyes szólt a legszakszérűbben. Kísérletei alapján már a saját változatának kidolgozására utalt.

E kötetben új tehetségek jelentkeztek. Lenhossék Mihály a bonctani rendellenességekről, Liebermann Leo a tyúktojás-embrió kémiai vizsgálatáról, Lőte József a lépfene gyógyításáról, Ónodi Adolf a szimpatikus idegrendszer szerepéről, Plósz Pál az uromelanin származásáról, Schächter Miksa az antiszeptikus sebkezelés jelen állásáról, Szénássy Sándor az actinomycosisról, Thanhoffer Lajos az állatgyógyintézet laboratóriumának felszereléséről értekezett.

A felsorolt nevek rövidesen igazolták a nekik előlegezett bizalmat. Fodor József, valamint a *Természettudományi Közlöny* révén széles körben ismert lett nevük.

Amikor 1887-ben Fodor helyére Lengyel Béla került, a szerzőgárda maradt, csekélyebb fiatalítással.

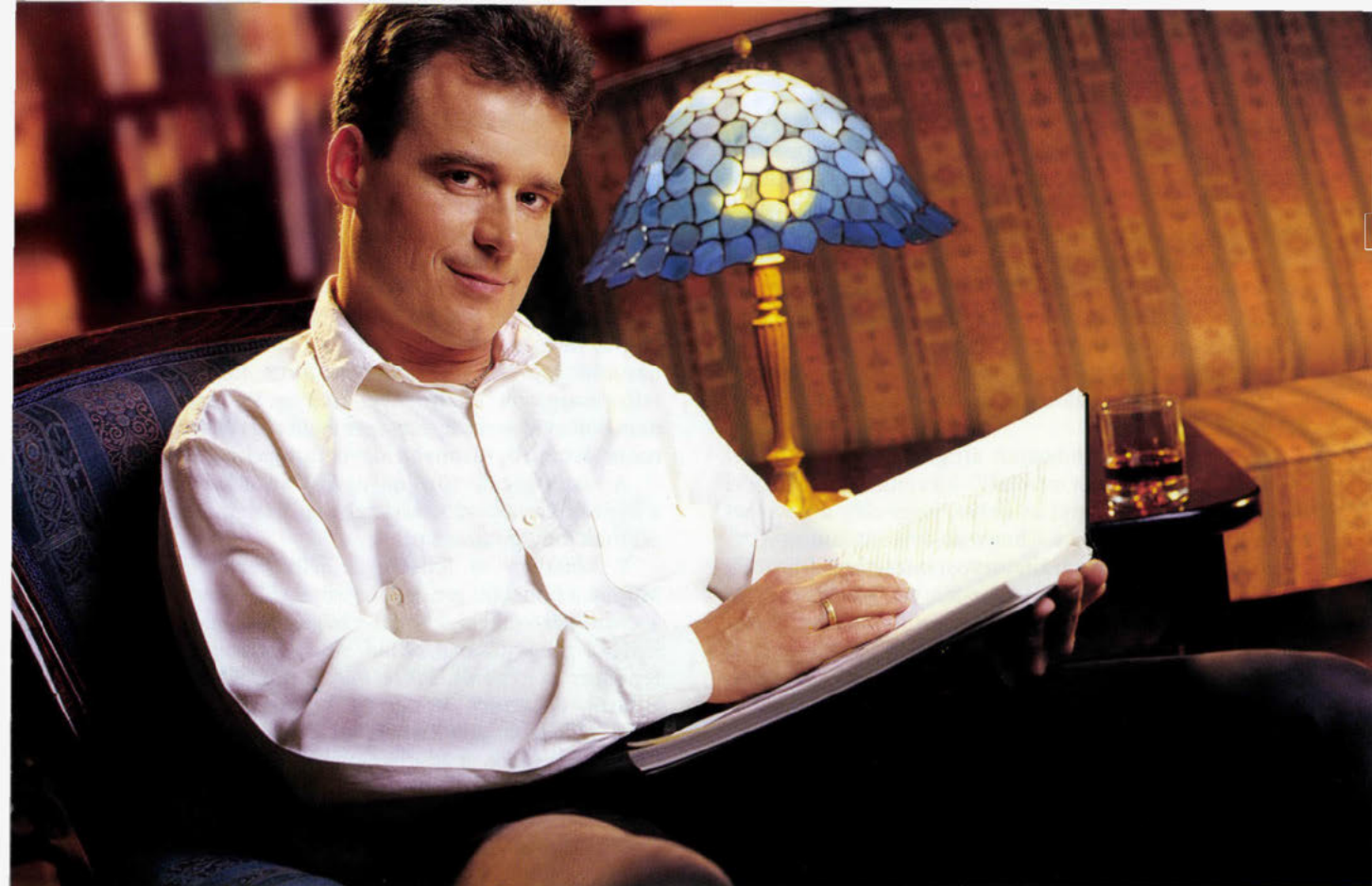
Érdemes lenne összeállítani Hőgyes Endrének az itt megjelent népszerűsítő írásait. Közöttük ilyenek akadnak: a színpadi hatás fiziológiája, a nyers és lágyra főtt tojás tápláló voltáról, az alvás és kerékpározás, a katonák testmelege menetelés közben, a sör diuretikus hatásáról, a vér fajsúlyának változásairól és külön meglepetés: *Adat a szerzett sajátságok átöröklésére.*

Meggyőződésünk, hogy Fodor József, Hőgyes Endre és Balogh Kálmán életművét még mindig nem ismerjük teljesen.

Amennyiben igen, úgy az újrafelfedezés élményében lesz részünk.

IRODALOM: 1. Babes V.: A betegség-okozó baktériumokról. Természettud. Közl., 1881, 242. old. – 2. Balogh K.: Megemlékezés Balassa János felett. Természettud. Közl., 1869, 289. old. – 3. Böke Gy.: A hallásról és halló készülékekről. Természettud. Közl., 1880, 146–150. – 4. Fodor J.: A hideglelés vidékek esteli levegőjéről. Természettud. Közl., 1880, 215–218. – 5. Fodor J.: A légfűtésről. Természettud. Közl., 1882, 112–116. old. – 6. Gombocz E.: A Kir. Magyar Természettud. Társulat története 1841–1941, Sylvester Ny., Bp., 1941, 139. old. – 7. Hőgyes E.: Egy újabb akusztikus reflex-tünetnyéről. Természettud. Közl., 1886, 179–181. old. – 8. Laufenauer K.: A szaglásról és szerveiről. Természettud. Közl., 1882, 312–332. old. – 9. Szily K.: Ha majd a kőszén elfogy. Természettud. Közl., 1880, 24–28. old. – 10. Wartha V.: Ártalmas-e az egészségre a salicylsavnak kis adagban való huzamos élvezete? Természettud. Közl., 1879, 119–120. old.

Szállási Árpád dr.



Mit tehet egy fogamzásgátló tabletta *egy férfiért?*

*Sokat, ha az illető
nőgyógyász!*

„Amikor fogamzásgátlót választok, egyben céget is választok; egy partnert, aki sokat segíthet napi munkámban. Ami miatt a Schering szimpatikus számomra, az a háttérszolgáltatás, amivel a készítményeik mellett segítenek bennünket, orvosokat. Ebbe beletartozik a jó személyes kapcsolat, amit a képviselőjünkön keresztül kialakítottak, de az is, hogy odafigyelnek a szép csomagolásra, az apró kiegészítőkre, tájékoztatókra, amit a hölgyek mindig szívesen fogadnak. A Schering Club révén pedig a napi munkában is terhet vesznek le a vállamról, hiszen a hölgyek, akik olvassák ezeket a leveleket, tájékozottabbak, könnyebben szót értünk, több idő jut a vizsgálatra. Így, ha időben végzek, egy fárasztó nap után nekem is marad erőm egy kicsit olvasni kedvenc karosszékemben.”



SCHERING
fogamzásgátlás

Biztonságban éjjel-nappal.

Betegség – orákulum – gyógyulás

„Bölcs orvos nem énekel varázsigéket, hogyha vágást kér a seb.”

(Szophoklész)



1. ábra: Aszklepiosz – a gyógyítás istene a görög mitológiában

Aszklepiosz (gör.): a gyógyítás istene (hérosa) a görög mitológiában

E.: Nevét az ősi keleti *Asa* (az igazság és az erkölcs), valamint *Épioné* (a szelídség, jótékonyág megtestesítője) szavakból származtatják (Démoszthenész). ~ *Apollón* és *Korónisz* fia, akit – a halandó *Iszkhüsz* iránti féltékenységéből halálra sebzett és máglyára vetett *Korónisz* testéből végül is gyilkosa – *Apollón* szabadított meg a tűzhaláltól (a tűz mitológiai jelentőségét lásd *ignis* alatt). *Iszkhüsz* neve közeli rokonságban áll az *ixiasz* szóval, ami a tölgyfán élősködő fagyöngy (*lorantusz*) görög neve. *Aesculapius*: ~ latin megfelelője, jelentése „az, ami a tölgyfáról lelóg és ehető”, vagyis a fagyöngy, amit a régiek egyetemes gyógyítószerként használtak. Bogyóinak nyúlós nedvét a tölgyfa ondójának tekintették, és fiatalító erőt tulajdonítottak neki (Graves). A gyermek ~-t *Kheirón* kentaur nevelte és tanította meg a gyógyítás és vadászat mesterségére. Orvos lett és nemcsak betegeket gyógyított, hanem holtakat is feltámasztott, s ezért *Zeusz*, attól tartva, hogy így majd megszűnik a

Földön a halandóság és a halálfélelemmel együtt az istenfélelem is kivész az emberekből, villámával agyonsújtott (*Apollodórosz*). ~ fiai közül *Makhaón* a sebészetet, *Podaleiriosz* a belgyógyászatot művelte, leányai közül *Panakeia* gyógyszereket készített, *Hügieiát* az egészség, *Iaszót* pedig a gyógyítás papnőjeként tisztelték. Áldozati állata a kakas, botjára kígyó (az újjászületés szimbóluma) tekeredik. ~ ábrázolása gyakran *Teleszphorosz* gyermekisten kíséretében történik, akit a „halálba” gyógyulókat jelképező csuklyás köpenyben jelenítenek meg (1. ábra).

carcinoma (lat.): rákos daganat

E.: *karkinosz* (gör.): rák *Karkinosz* a lernai mocsarakban élő rák, *Héraklész* és a *Hüdra* harcában megharapta a hős sarkát, aki mérgeben összezúzta *Karkinoszt*, de *Héra*, hogy *Héraklész* kínzásáért megjutalmazza, az égbe emelte és így lett a konstellációkban a Rák képe. Hippokratész munkáiban *karkinosz* a nem gyógyuló fekélyt, míg a *karkinoma* (gör.) a malignus daganatot jelentette.

chirurgia (lat.): seborvoslás/sebészet, erőszakos cselekedet

E.: *har* (szkr.): fog, kezel, *cheiroyrgia* (gör., *cheir*: kéz, *ergon*: munka): kezelés/operáció. *Kheirón*, „a legigazabb a kentaurok közül” (Homérosz), akit *Kronosz* ló alakban nemzett *Philürával*, *Ókeanosz* leányával (*philüré*: hársfa), az istenfia – *Akhilleusz*, *Iaszón*, *Aszklepiosz* stb. – nevelője és tanítója, a görög mitológia bölcsé, a gyógyítás mesterségének feltalálója. A növények, állatok és emberek közös eredetét hirdette, amit a dalnok *Orpheusz* hívei és tisztelői őriztek meg (Kerényi). Végzetét *Héraklész* eltévedt nyílveszője okozta, de halhatatlanságát feláldozta *Prométheusz* büntetésének megváltásáért.

crisis (lat.): vita, nézeteltérés, szétválasztás, fordulópont a betegségben

E.: *Kriszosz* (gör.): *Phókosz* és *Aszteria* fia, *Panopeusz* ikertestvérével örök vitában állt. A ~ Hippokratész használatában a különböző betegségek lefolyásának meghatározó, kritikus időszakai: így a 3., 5., 7., 9., 11., 14., 17. és a 20. nap, de a 3., 7. és 9. különösen fontos volt.

cyanosis (lat.): kék; szederjes (vö. *coeruleus*)

E.: *küanosz* (gör.): sötétkék; lazúrkő (*lapis lazuli*); búzavirág. *Syan* (szkt.): sötét, homályos. *Küané*, szicíliai nimfa, aki meg akarta akadályozni *Hadészt* *Perszephoné* elrablásában és ezért az alvilág ura forrassá változtatta.

Élektra-komplexum: leánygyermek szerelmi vonzalma apja iránt

E.: *Élektra* (*élektor* gör., *vulcanalis* lat., *ulka* szkt.: fényes, tűzzel kapcsolatos), *Agamemnón* mükénéi király leánya, rajongásig szerette apját. Anyja, *Klütaimnésztra*, szerető-

jével együtt összeesküdött a király ellen és fürdőjében megölte. *Elektra*, száműzetéséből visszatérő bátyjával, *Oresztésszel* bosszút fogadott apja gyilkosai ellen. Hős apja sorsa feletti bánatában *Elektra* rangon aluli házasságba menekült.

febris (lat.): láz

E.: *februa*: a lélek megtisztulásának ünnepe, amelyet évente februárban tartottak (február – Februarius – volt a tisztítás és takarítás hónapja). *Febris*: római istenség, főtemploma Róma egyik dombján, a Palatinuson volt. Hippokratész idejében a lázat kedvező jelnek tartották, ami a szervezet „megtisztulásának” folyamata a betegségtől (febrío: megtisztít/tisztul).

glaukóma (gör.): szürkehályog

E.: *glaukosz*: kék/es szürke, tengerkék, ragyogó, csillogó; *glaucoma* (lat.): ámitás, füst (innen: vkit ámit, megcsal, megvakít). *Glaukoszt* mint a hajósok, halászok és bűvárok istenét tisztelték. Eredetileg halandó, de a tengerbe ugorva *Okeanosz* és *Thétisz* minden emberi salaktól megtisztították és a tengeri istenek sorába emelték. A ~ elnevezést a szemlencse-katarakták jelölésére először Hippokratész alkalmazta.

hémeralópia (gör.): „farkasvaktság” (látászavar, a szem fényre-sötétségre vonatkozó akkomodációs elégtelensége). *Héméra*, a nappal istennője, *Nüxnek*, az éjszaka istennőjének és *Ereboznak*, a sötétség istenének leánya.

hydrotherapia (lat.): vízzel történő gyógykezelés

Az Ószövetség *Mirjam*, *Mózes* nővéreinek tulajdonítja a vízfürdő felfedezését. Kr. e. a IV. században *Khrüszipposz* izasztó fürdőt javasolt a vízkór kezelésére. A fürdők Jézus idejében Rómában váltak népszerűvé és terjedtek el más országokban is. Kr. u. a II. században a prusai Aszklépióban egy római orvos sikerrel alkalmazta és hirdette a hideg, meleg és forró fürdő gyógyhatását. Rómában a IV. században már 856 fürdőház működött. A feledésbe merült ~ újrafelfedezése Priessnitz (1799–1852) sziléziai gazdálkodó nevéhez fűződik (Skinner).

Oidipusz-komplexum: fiúgyermek szerelmi vonzalma anyja iránt

E.: *Oidipusz*, *Laiosz* thébai király és *Iokaszté* gyermeke. A tragédiasorozat a királyon ülő átokkal indul, miszerint végzetét tulajdon gyermeke okozza; ezt elkerülendő, *Oidipuszt* egy rengetegbe vitette és hogy a vadállatok elől ne menekülhessen el, két bokáját átszúrta, lábait pedig összekötözte (*Oidipusz*: „a dagadt lábú”; *oidein*: megdagad, *pousz*: láb). A kísérő rabszolga megkönnyorült a gyermekben és egy pászor (*Eüphorbosz*) gondjaira bízta. *Oidipusz*, számos viszontagság közepette tudtán kívül apja gyilkosává, majd helyébe lépve anyja férje és testvéreinek apja lett.

phlegmoné (gör.): subcutan gyulladás

E.: *phlegma* (gör.), *fulgur* (lat.): láng, tűz, forróság; nyálka. *Phlegethón* (*Periphlegethón*): a tűz folyója az alvilágban: egy nagy vízesés útján egyesül a jéghideg *Kókütossal* és összefolyásuk alkotja az *Akherónt*, ame-

lyen minden halott léleknek át kell kelnie, mielőtt találkozhat az alvilág urával, *Hadésszel*. A *phlegma* eredeti jelentése gyulladás volt; Hippokratész is ebben az értelemben használta, mielőtt a fogalmat a humorális patológiába építette.

priapismus: tartós/fájdalmas erectio

E.: *Priaposz* (gör.): a termékenység istene, *Dionüszosz* és *Aphrodité* torz fia, akivel *Héra Aphrodité* hűtlenségét büntette. *Priaposz* szörnyűségét rútsága és túlon túl nagy nemi szerve képezte, amiért anyja elhagyta.

proteus (lat.): amoeboid kolóniákat alkotó gram-negatív baktériumcsalád

E.: *Próteusz* (gör.): tengeristen, az alakját folyton változtató Ósvíz. Neve a *prótosz* (gör.): „első” szóval függ össze, az állandóan differenciálódó világ kezdetének szimbóluma. A Trója falait győztesen elhagyó és a tengeren nyolc éve bolyongó hadvezért, *Menelaoszt Eidothea*, *Próteusz* leánya megsajnálta és elárulta, hogyan kényszerítheti hol állattá, vízzé vagy tűzzé átváltozó apját arra, hogy hazatérésének titkát megtudja tőle.

staphylococcus: gömb alakú baktérium/család

E.: *sztaphülé* (gör.): szőlő/fürt (ebből az alaki hasonlóság miatt: nyelvcsap, uvula is), *kókkosz* (gör.): bogyó. *Sztaphülosz*, *Dionüszosz* és *Ariadné* fia: testvérei *Oineusz*, aki birtokában volt a borkészítés titkainak, és *Euanthész*, a „virágbaj boruló” (Kerényi).

sypphilis (gör.): vérhaj, lues, morbus gallicus

E.: A mitológia a nevet *Amphión* thébai király és felesége, *Niobé* fiától, *Szipülosztól* származtatja. *Niobé* volt az első halandó asszony, akit *Zeusz* magáévá tett (Homérosz). Hét fia és hét leánya született (*Niobidák*), akikkel *Létó*, *Zeusz* első felesége előtt kérkedett, mert utóbbinak csak két gyermeke volt: *Apollón* és *Artemisz*. Miután *Niobé* felülemelte magát egy istennőn, a sértésért *Apollón* és *Artemisz* úgy állt bosszút, hogy *Niobé* gyermekeit, köztük *Szipüloszt* is lenyilazta. A megölt gyermekek kilenc napig feküdtek temetetlenül, mert *Zeusz* mindenkit kővé változtatott, hogy *Niobé* gyermekeit senki el ne temethesse. *Niobé*, gyermekeinek elvesztése miatti fájdalmában kővé dermedt. Ismertebb az a vélemény, miszerint a ~ először Girolamo Fracastoro, egy 1530-ban Veleceben megjelent költeményében tűnik fel, amelynek története egy *Szüphilusz* nevű disznópásztorról szól (*sis*: malac, *philein*: szeretni), aki kigúnyolta *Apollónt* és ezért e betegséggel bűnhődött.

tartar: fogkő, borkő

E.: *durdi* (szkt.): tartariosz (gör.): iszonyatos, pokoli. *Tartaréó* (gör.): letaszít/ledob. *Tartarükhosz* az alvilág (*Tartarosz*) aranyarut viselő „kormányzónője”, akikhez haláluk után a gonosz lelkek kerülnek.

Az orvosi szavain mitológiája című sorozat irodalmi hivatkozásai az Orv. Hetil. 140. évf. 50. számában kerülnek közlésre.

Lozsádi Károly dr.

„A betegek bizalmát eleinte csekélyebb jelentőségű bántalmaik gyengéd, szakszerű meggyógyításával tudjuk nagy bajok idejére is biztosítani”.

Pető Ernő

Diabetológia

Előrehaladás a diabeteses láb gondozásában. Edmonds, M. E. (Kings Diab. Centre, Kings' College Hosp., Denmark Hill, London SE5 9RS, London, United Kingdom): *Lancet*, 1999, 354, 270–271.

Utolsó évtizedünkben a diabeteses lábfekélyek jobb gyógyulását és ezzel az amputációk csökkentését lehetett elérni a St. Vincent-i deklaráció célkitűzéseinek megfelelően. A szerző sorra veszi azokat a lehetőségeket, amelyek a diabeteses láb gondozásában előrehaladásnak számítanak. Ebben jelentősnek tartja azt, hogy egyre inkább elkülönül a diabeteses láb kórelőzményében a neuropathias és a *neuroischaemiás* károsodás. A neuropathias eredetű lábfekély elsősorban a nagyobb mechanikai nyomásnak kitett helyeken és a talpi felszínen alakul ki, míg a *neuroischaemiás* jellegű fekélyek inkább a láb és a lábujjak széli részein, mert ezek a helyek a legsérülékenyebbek a meglévő ischaemia miatt.

Felismerve a két mechanizmus közötti különbséget, a terápiás megoldások is ezekből adódtak. A *neuropathias* jellegű károsodásoknál a legkülönbözőbb módon törekednek arra, hogy kiküszöböljék és megoldják az abnormális láb-biomechanikát és ezzel a fekély kifejlődését. Erre a célra a legkülönbözőbb, a plantaris nyomást megszüntető gyógycipőket használnak, ezekkel azonban nem mindig sikerül a kóros állapotot megszüntetni és az első fekély gyógyulásától számítva 3 év múlva már 61%-ban lehet számítani kiújulásra. Jobb eredményeket vártak a metatarsalis fej reszekciójától, amellyel a plantaris nyomást még jobban lehet csökkenteni. Az utóvizsgálatok azonban azt bizonyították, hogy 35 hónappal a műtét után a fekély – az esetek felében – kiújulhat, hasonlóan a konzervatív módon történt kezelésekhöz. Így tehát előrehaladás ugyan történt a neuropathias eredetű lábfekélyek kezelésében, de a végső megoldás késik. A *neuroischaemiás* eredetű fekélyeknél elsősorban a jó keringés biztosítása a fontos, az úgynevezett gyógycipő használata kiegészítő jellegű.

Az elmondottakon kívül mindkét eredetű fekély gyógyulásában fontos szerep jut a devitalizált szövetrészek gondos eltávolításának, infectio esetén a célzott antibakteriális kezelésnek. Neuropathias eredetű ulcus rossz gyógyhajlama esetén is a minél kisebb amputációra kell törekedni. A *neuroischaemiás* jellegű ulcusok kezelésében az utóbbi évtizedben az intenzív revascularisációnak döntő szerepet tulajdonítanak (distalis arteriás bypass vagy angioplastica). A *Charcot-lábon* kifejlődő ulcus esetében a meglévő csontkárosodásra is figyelni kell, ilyen esetekben a láb immobilizációja is szükséges, extrém esetekben arthrodesis jöhet szóba s ezzel a láb amputációja elkerülhetővé válhat. Természetesen minden diabeteses lábon kialakult fekély prevenciójára kell törekedni, ehhez a szénhidrát-anyagcsere karbantartása is fontos követelmény.

Iványi János dr.

Hyperglykaemiás hyperosmolaris nonketotikus tünetcsoport, mint a 2. típusú diabetes első megnyilvánulási formája fiatal kokainfogasztón. Abraham, M. R., Khardori, R. (Div. of Endocrinol., Metabol. and Molec. Med., Dept. of Med., Southern Illinois Univ., School of Med., 701 N. First St., PO Box 19636, Springfield, IL 62794-9636, USA): *Diab. Care*, 1999, 22, 1380–1381.

Egy 19 éves afrikai-amerikai fiatal embert szállítottak be a szerzők intézetébe háromnapos típusos diabeteses panaszokkal. Kórelőzményében gyermekkori asthma szerepel, mely miatt állandó kezelésben részesül, közöttük szteroidkészítmény is van. Családjában 2. típusú diabetes előfordulásról vannak adatok. A fiatal ember rendszeresen használ kokaint és marihuanát, ezeket kórházi felvétele előtt is fogyasztotta.

Viszonylag jó általános állapotban került intézetbe, külső vizsgálattal enyhe gynaecomastia, hasi striák látszóttak. A laboratóriumi adatok közül kiemelendő a 47,3 mmol/l-es vércukorszint, a 297 mmol/kg-os számított

osmolaritás, a nem kimutatható kevertestek, valamint az említett drogok metabolitjai.

Felvételkor a HbA_{1c} 14,2%-os, a glutaminsav-dekarboxiláz-GAD antitestek negatívak, a reggeli plazmakortizolszint 259,34 nmol/l. A klinikai kép a laboratóriumi adatokkal egybevetve heveny non-ketotikus hyperosmolaris hyperglykaemiás tünetcsoportra volt jellemző. Intravénás folyadékpótlás és inzulininfúzió hatására gyorsan rendbejött, és otthonra kombinált (NPH és lispro) inzulinkezelési javaslattal bocsátották el.

A kokain stimuláló hatást fejt ki az ellenregulációs hormonokra (catecholaminok, kortizol, glükagon, növekedési hormon), mindezek emelkedettek a non-ketotikus hyperosmolaris hyperglykaemiás tünetcsoportban.

A szerzők úgy vélik, hogy a fiatal ember – tartós drogfogyasztó lévén – a kokain hatására került az akut szénhidrátanyagcsere-kisiklás stádiumába. Diabetesese már fennállhatott beszállítása előtt is, erre utalt többek között a magasabb HbA_{1c}-szint.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Az aldosteront produkáló adenomák gyógyszeres kezelése. Ghose, R. P., Hall, Ph. M. és Bravo, E. L. (Hall: Dept. of Nephrol. and Hypertension, Cleveland Clin. Found., 9500 Euclid Ave., Desk A101, Cleveland, Ohio 44195, USA): *Ann Intern. Med.*, 1999, 131, 105–108.

Egyértelműnek tűnik, hogy az aldosteront produkáló adenomák (elsődleges aldosteronismust kb. 60%-ban okoznak) műtéti megoldása a panaszok megszűntével jár. A fennmaradó 40% vagy kétoldali adrenalis hyperplasia, vagy idiopathias hyperplasia. Ezekben az esetekben a panaszokat gyógyszerekkel befolyásolják. A szerzők 24 betegükben az aldosteronismust okozó adenoma ellenére nem a műtéti megoldást választották elsődleges kezelésnek a betegek rossz általános állapota és egyéb fennálló betegsége miatt, hanem gyógyszeres kezeléssel próbálkoztak. A kezelés káliumspóroló diuretikumok, vagy ezekhez adott antihipertenzív szerek

adásából állott. A betegek ellenőrzése átlagosan 5 évet vett igénybe.

Az alkalmazott gyógyszerek hatássóságát az aldosteron-kiválasztás, a plazmarenin-aktivitás változása, valamint az adenoma nagyságának mérése segítségével jelezték. Ellenőrizték továbbá a vérnyomás és a szérumelektrolitek alakulását a kezelés kezdetekor és a gyógyszerelés folyamán.

A *szisztolés vérnyomás* a kiindulási átlagos 175 Hgmm-ről 129 Hgmm-re csökkent, a *diasztolés vérnyomás* 106 Hgmm-es értékről 79 Hgmm-re. A *szérumkálium koncentrációja* induláskor 3 mmol/l volt, ez átlagosan 4,3 mmol/l-re növekedett. A hasonló időpontokban vizsgált *plazmaaldosteron-koncentráció* és a *reninaktivitás* közül az előbbi jelentős emelkedést mutatott többségében az utolsó ellenőrzés során, a reninaktivitás viszont csaknem minden esetben növekedett. Ami az adenoma nagyságát illeti, 5 betegben CT-vel ellenőrizve a tumor 0,5 cm-nél jelentősebb növekedést mutatott. Nyolc betegben történt műtét, malignitás egyetlen esetben sem bizonyosodott.

Az alkalmazott szerek okozta mellékhatások közül az esetek felében az emlő érzékenysége és növekedése volt megfigyelhető, a többi (izomgörcsök, szexuális zavarok, hajkihullás) néhány esetben fordult csak elő.

Az eredmények alapján a szerzők úgy látják, hogy azokban az esetekben, melyekben a mellékvese-adenoma eltávolítása valamilyen okból nem lehetséges, szoros kontrollal megkísérrelhető akár több éven keresztül is gyógyszeres kezelés.

Iványi János dr.

Endoszkópia

Diagnosztikus kolonoszkópia után kialakult szokatlan szövődmény: retroperitonealis vérzés. Yoshimura, H., Sasaki, H. (Dept. of Labor. Med., Mie Univ. School of Med., 2-174 Edobashi, Tsu, 514-0001 Japan): Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 1992–1993.

A kolonoszkópiát széles körben használják a gasztroenterológiai diagnosztikában. Avatott kezében biztonságos eljárásnak számít, és a betegek is többé-kevésbé jól tűrik. Ha szövőd-

mény előfordul a vizsgálat kapcsán, az perforáció vagy esetleges vérzés lehet inkább.

A szerzők egy 54 éves nőbeteg kóróját közlik részletesen, akinél hasi teltségérzés miatt történt vizsgálat és ennek kapcsán kolonoszkópia is, esetleges colonpolip tisztázására. A kórelőzményben 24 évvel korábban elvégzett bal oldali petefészekcystaműtét szerepel. A kolonoszkópiát 18 perc alatt minden különösebb nehézség nélkül elvégezték, az eredmény negatívnak bizonyult, a beteg a beavatkozást jól tűrte. Öt órával később azonban hasi fájdalmak jelentkeztek, bal oldalon kifejezett nyomásérzékenységgel. A vérkép vérvetítésre és peritonealis izgalomra utalt. Röntgenvizsgálat nem mutatott szabad hasúri levegőgyülemet, a CT-vizsgálat viszont *lokalizált retroperitonealis haematomát derített fel*. Transzfúziós védelemben sürgős laparotómia történt, amely bizonyította a retroperitonealis vérzés tényét normális colon mellett. Az artériás vérzés forrását a psoas izomban találták meg, lekötés után a vérzés megszűnt.

Áttekintve az irodalmat a szerzők jelzik, hogy saját esetükben a laparotómia semmiféle colon vagy visceralis sérülés jeleit nem mutatta, s a vérzés más területről származott. Ennek magyarázatát mégis összefüggésben látják a kolonoszkópiával. Ugyanis amikor a műszer áthalad a sigma-descendens szakaszon, akkor jelentős húzó és kiegyenesítő hatás kapcsán indirekt módon sérülhetnek a környező artériák is, mint ahogyan ez a psoasban lévő artéria vérzésében jelen esetben megnyilvánult. Mivel a szövődményként észlelt vérzések akár halálosak is lehetnek, mielőbb törekedni kell a pontos diagnózis felállítására, ebben a hasi CT-vizsgálatnak döntő jelentősége lehet.

Iványi János dr.

Enzymopathiák

A Massachusetts General Hospital heti klinikopatológiai vitájának 25–1999. esetismertetése. Scully, R. E. szerkesztő és mtsai: N. Eng. J. Med., 1999, 341, 593.

Tizenhat éves fiú visszatérő hasi fájdalmak miatt került kórházba. Négyéves korában léptek fel első, néhány

órától egész napon át tartó és néha lázzal járó hasi görcsei évenként két-háromszor.

Tizennégy éves korában igen súlyos fájdalmi, majd néhány napos hányás és kiszáradás miatt egy másik kórházban a radiológia tágult vékonybélkacsokat mutatott levegő-folyadék nívókkal. A colonban csak kevés gáz volt. Az elvégzett laparotómia a distalis ileum egyik részéhez tapadt, gyulladt és obstrukciót okozó csepleszt talált, amelyben a szövettan granulációt észlelt.

Ezután a fiúnak havonként kb. egyszer jelentkezett alhasában időnként 39–40 °C lázzal a görnyedéssel járó görcsös fájdalma. Két hónappal ezelőtt, a legutóbbi kínos epizódjában elvégzett radiológia részleges elzáródásra utaló tágult felső vékonybélszakaszokat észlelt.

A beteg szülei 20 éve költöztek Törökországból az USA-ba. Húszéves bátyjának is hasi fájdalmakkal járó epizódjai voltak. Apai nagybátyja arthritisben szenvedett és 28 évesen veseelégtelenségben halt meg. A jól fejlett és táplált fiú fizikális hasi vizsgálata eltérést nem talált. A We.-je 36 mm/h, a fvs.-száma 7400.

Visszatérő vékonybél-obstrukciót okozhatnak anatómiai rendellenességek, mesenterialis cysta, vékonybélherniatio, a bél malrotatiója. A műtéti lelet és a panaszok 12 éves múltja nemcsak ezeket, de sok akut és idült gyulladást is kizár, például m. Crohn, tbc, actinomyosis és parazitizmus. A Castleman-kórt kirekeszti a gyulladás intermittáló jellege és az interfázis normál laboratóriumi adatai. A familiaris, korai gyermekkorban kezdődő myo- és neuropathiás bélzavarok sem kerülhetnek szóba.

A beteg közel-keleti származása, a családi anamnézise, a normális fejlődése, a tünetek intermittáló jellege felvetette a familiaris Mediterrán-láz diagnózisát, amelynek jelentősebb kritériumai: családi előfordulás, a 10 éves kor alatti kezdet, 12 órától 3 napig tartó 38 °C-nál magasabb lázas epizódok, a test egy vagy több részén ugyanolyan típusban visszatérő fájdalmas gyulladások (generalizált peritonitis, féloldali pleuritis, pericarditis, monarthritis, tunica vaginalis gyulladás, orbánra emlékeztető bőrkütyések, szimmetrikus myalgia).

A rohamok általában súlyosak, spontán elmúlnak és tünetmentes in-

tervallumokkal járnak. Átmenetileg emelkedik a fvs.-szám, a We. és a szérum amyloidszintje. Proteinuriás és haematuriás epizódok fordulhatnak elő. Az anamnézisben gyakori a nem diagnosztizált laparotomia és a szülők vérrokonsága. A legfontosabb szövődménye a veseelégtelenséggel végződő amyloid AA-lerakódás.

A familiaris Mediterrán-láz patogenezisében a neutrophilek kemotaxisát irányító enzimihiány, valószínűleg C5a inhibitor defektusa szerepel. A kórfolyamat génje a 16. kromoszóma rövid karján található és a neutrophilokban exprimálódik. Mutációja kor a gyulladáshoz vezető választás nélkül terjed.

A kórkép nem korlátozódik a földközi-tengeri zsidó, arab, örmény és török lakosságra, nagy számban fordul elő az írek és az észak-európaiak között is. A 32–50 éves korosztályban is megtaláljuk.

A betegnek colchicint írtak fel, amely csökkenti a rohamok és az amyloidosis gyakoriságát, de a fiú és a szülők visszautasították a kezelést.

Kollár Lajos dr.

Érbetegségek

Az emelkedett vérnyomás és a carotisok atherosclerosisának progressiója középkorú férfiakban. Lakka, T. és mtsai (Research Instit. of Publ. Health, Univ. of Kuopio, PO Box 1627, 70211 Kuopio, Finland): Hypertension, 1999, 34, 51–56.

Az utóbbi években egyre inkább a diasztolés hipertónia gyógykezelését tekintették elsődlegesnek a szövődmények, így a cardiovascularis betegségek megelőzése szempontjából. A kuopioi szerzők vizsgálatai a szisztolés emelkedett vérnyomás károsító szerepére irányítják a figyelmet ebben a közleményben.

A Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factors Study (KIHD) keretében a kuopioi területről 1986–1989 között 1026 (átlagosan 52 éves) férfit vettek be a programba azzal a céllal, hogy átlagosan 4 éven át követve őket megállapítsák, hogy kiindulási vérnyomásuk közül a szisztolés vagy a diasztolés vérnyomás viselkedése, továbbá a pulzusnyomás mennyire mutat szignifikáns összefüggést a ca-

rotis erek intima-media vastagságának alakulására. Utóbbi B-mód ultrahangkészülékkel vizsgálták (a közös carotison mérve). A szisztolés vérnyomás viselkedését illetően 5 fokozatot vettek, ez <120, 120–126, 127–134, 135–143 és >143 Hgmm-nek felelt meg. A diasztolés vérnyomást tekintve <85, 85–90, >90 Hgmm-es értékeket regisztráltak. A carotisok atheroscleroticus elváltozásainak súlyosságát 4 fokozatba sorolták (eltérés nélkülítő a nagy, stenotizáló plakkig). Vizsgálták ezenkívül a használt gyógyszereket, a dohányzási szokásokat, az étkezéssel bevitt vas- és C-vitamin-mennyiséget, az alkoholfogyasztást, a maximális oxigénfelvételt, a testtömegindexet, a derék-csőpő-hányadoszt, a haj higanytartalmát, továbbá a szérumlipideket, a vércukor, az inzulin és a plazma fibrinogénszintjének alakulását.

Az eredmények alapján egyértelműnek látszott, hogy az átlagosnak és a maximálisnak mért *carotis intima-media-vastagság* (IMT) szignifikánsan növekedett a szisztolés vérnyomás fenti fokozataival. Így például <120 Hgmm-es érték esetében az átlagos IMT 0,074 mm-es volt, >143 Hgmm esetében már 0,158 mm. Ugyanez a maximális IMT-re vonatkoztatva fenti vérnyomások esetében a kezdettől számítva 4 év múlva 0,212, illetve 0,315 mm volt.

Ez vonatkozott a pulzusnyomás és az IMT összefüggésére is. Az említett rizikótényezők közül fentiekben kívül a vizsgáltak életkora, az esetleges dyslipidaemia kezelése, a haj higanytartalma, a maximális oxigénfelvétel erősen szignifikáns összefüggést mutatott a carotisok atherosclerosisának kialakulásával, kisebb mértékben, de mégis szignifikáns összefüggés volt a dohányzást, a plazmafibrinogénszintjét, az étkezéssel bevitt vas mennyiségét és a derék-csőpő-hányadoszt is. Ilyen összefüggést a diasztolés vérnyomás viselkedését tekintve nem lehetett kimutatni.

A 4 éven át folytatott ellenőrző vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy az emelkedettebb szisztolés vérnyomás jelentősebb kockázati tényező az atherosclerosis és a következő kardiovaszkuláris betegség kialakulására, mint a diasztolés hipertónia.

Iványi János dr.

Fog- és szájbetegségek

Recidiváló gingivostomatitis ulcerosa ciklusos neutropeniában. Sucker, Ch. és mtsa (Hautklinik des Städt. Krankenhauses-Heilbronn, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg): Hautarzt, 1999, 50, 503.

34 éves beteg ajak- és szájnyálkahártyáin 13 év óta 3–7 napos epizódokban aphthoid elváltozások lépnek fel, piszkos lepedékkel és hegekkel. A leukocyták száma 2–4 ezer, relatív neutropeniával és lymphocytosissal. A kb. 3 hetes intervallumok rendszerint tünetmentesek, a fehérvérsejtek száma normális. Egyéb vérkép, májfunkciók, Ig-ok, B₁₂- és folsav-értékei normálisak. A székletből *Candida albicans* tenyésztett ki.

A leukotaxis enyhén csökkent, a kemotaxis megfelelő. Herpes simpl. IgG pozitív, IgM negatív. Az intracutan tesztelés normális celluláris immunreakciót mutatott. A gasztroszkópia a corpus táján mérsékelt *Helicobacter*-pozitív chr.-aktív gastritist és kis polipoid gócot talált centrális aphthával, továbbá angiolymphoid hyperplasiának bizonyult ulcus oesophagitis. A csontvelő diszkrét eosinophiliát jelezett egyéb kóros eltérés nélkül.

„A szájnyálkahártya ciklusos neutropenia okozta aphthoid fekélyei” diagnózist állították fel. Helyileg dezinfectáló-érzéstelenítő oldatokat és kortikoidtartalmú zselét alkalmaztak, amelyet gyors gyógyulás követte.

A kórkép a haematopoesis ritka, velszületett zavara. Minden életkorban előfordulhat. Lázzal, nyálkahártya-necrosisokkal jár, majd 15–35 napos remissziók követik. A neutropeniás fázisban főleg a testnyílások körül fekélyes-necroticus nyálkahártya-elváltozások, stomatitis, pharyngitis, foghúsvérzés, caries, paradontosis lépnek fel. Hasonlóképpen jelentkezhetnek a hüvely és a rectum nyálkahártyáján. A súlyos ulcerosus-necroticáló enterocolitis az akut has képét hozhatja létre.

A neutropeniás szakban a láz, hidegrázás, tachycardia és keringési shock a sepsis megnyilvánulása. A kültakarón recidiváló furunculosis vagy impetigo fordul elő. A teljes remisszió 5–10 éves kórlefordulás után szokott megjelenni.

A ciklusos neutropenia kezelésére már többféle próbálkozás történt: G-CSF, GM-CSF (granulocytá, illetve granulocytá-macrophag-coloniastimuláló faktor), cyclosporin, szisztémás kortikoszteroid. Betegünknel az eddigi terápia nem megnyugtató. Végső esetben szóba kerülhet a csontvelő-átültetés.

Kollár Lajos dr.

Fül-orr-gégebetegek

A hangképzés helyreállítása laryngectomisált betegekben. Jassar, P., England, R. J. A., Stafford, N. D. (Academic Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Hull Royal Infirmary, Hull HU3 2JZ, UK): *J. R. Soc. Med.*, 1999, 92, 299.

A közlemény áttekinti a laryngectomisált betegek hangképzésének rehabilitációs lehetőségeit. Bár manapság a terapeuta rendelkezésére áll számos, a géget, ezáltal a hangképzést kímélő módszer (endoszkópos műtétek, parciális gégeeltávolítások, irradációs technikák), még Nagy-Britanniában is a totál laryngectomiát végzik legnagyobb számban a műtetre került gégetumoros betegeknel. Az öt éves túlélés relatíve jó (65–75%), ezáltal fontos a betegek hangrehabilitációjának fejlődése.

A szerzők ismertetik a fiziológiás hangképzés mechanizmusát. A laryngectomia során a tüdő, gége és garat, száj-, orrüregi rezonátor kerül eltávolításra. A hanggenerátor pótlásának lehetőségeit három alfejezetben tárgyalják. Oesophagealis beszéd, külső vagy belső fistula képzésén alapuló sebészi megoldások és a műgége.

A nyelőcsőbeszéd során a gyomorba és oesophagusba lenyelt levegő regurgitálva, a nyelőcső felső részében és a hypopharynxban a gyakorlás során képzett ún. „neoglottisban” kelt vibrációt. A hang további modifikációja a normál módon történik a szájgaratüregben. Hátrányai a gyomorégés, hasi puffadás, alacsony hangerő és frekvenciatartomány. Előnye, hogy nem igényel semmilyen eszközt, műtétet.

A sebészi megoldások elve: Külső vagy belső fistula képzése a légút és a garat között. Az elsődél a szerzők a Taub és Spiro által kifejlesztett módszert említik, amikor a tracheából ki-

áramló levegő egy pharyngocutan fistulán át jut a garatba. A külső fistulák a műtét bonyolultsága és a kapcsolódó eszköz nagy mérete miatt nem terjedtek el.

A belső, tracheoesophagealis fistulák további két csoportra bonthatók: 1. Fistula, amelynek szelepét saját szövet alkotja. A bonyolult műtéttechnika, a fistula gyakori lezáródása vagy éppen az elégtelen záródás miatti aspiráció okozta alsó légúti gyulladások meggátolták a módszer széles körben való elterjedését.

A másik lehetőség a fistula biztosítása biokompatibilis anyagból készült szelepes eszközzel. Ez beültethető a laryngectomia során, vagy második lépésben is. A kb. 4 mm átmérőjű csőszerű eszköz a tracheostoma befogásakor biztosítja a levegő tüdőből garatba jutását. A hang a nyelőcsőbeszéd esetén tárgyalt „neoglottis” vibrációjával képződik. A csővecskében lévő egyenirányító szelep ugyanakkor meggátolja a táplálék aspirációját. Előnye az erőteljes, folyamatos hang, illetve primer beültetés esetén a korai eredmény jó pszichés hatása. Hátránya, hogy ujj használatát igényli a tracheostoma befogása, valamint, az, hogy az elromlott protézist átlag 6–9 havonta cserélni kell. A Candidák elszaporodását a napi nystatin használata csökkenti.

A műgége azon betegeknel javasolt, akiknél sikertelenek voltak a korábbi próbálkozások, vagy nem volt lehetséges kivételük (korábbi irradatio okozta hypovascularisitás, egyéb betegségek: Parkinson-kór stb.). Az eszköz lényege, hogy önmaga gerjeszt hangot, ami a nyak bőréhez szorítva a lágyszöveteken át a szájgaratüregbe jut. Egyik típusánál a tracheából kiáramló levegőt az eszközbe vezetve jön létre a hang. Másik esetben a hanggenerátort akkumulátor vagy elem táplálja. A hang meglehetősen „gépszerű”.

Végül megemlítik, hogy a fentiek elenére is marad a betegek 10–15%-a, akik semmilyen verbális kommunikációt nem sajátítanak el. Felhívják a figyelmet a gondos preoperatív felvilágosításra. Leszögezik, hogy napjainkban a tracheoesophagealis szelep beültetése a leggyakoribb módszer, de az egyéb lehetőségeket sem szabad elfelejteni.

Kisely Mihály dr.

Gastroenterologia

Neostigmin-kezelés a vastagbél paralitikus ileusában. Ponc, R. J. Saunders, M. D., Kimmey, M. B. (Dr. Michael B. Kimmey, Division of Gastroenterology, Box 356424, University of Washington, 1959 NE Pacific St., Seattle, WA 98195, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 137–141.

A colon paralitikus ileusa, azaz egy nagyfokú vastagbél-dilatáció mechanikus akadály jelenléte nélkül, műtétek után vagy súlyos alapbetegségek jelenléte esetén alakulhat ki. Bár a betegség patomechanizmusa nem teljesen tisztázott, valószínűnek látszik, hogy abban a bél autonóm idegrendszerében bekövetkező szabályozási zavarok fontos szerepet játszanak.

Míg a paraszimpatikus idegrendszer fokozza a kontraktilitást, a szimpatikus idegrendszer csökkenti a motilitást; az egyensúly eltolódása a szimpatikus hatások irányába a paralitikus ileus kialakulásához vezethet. A legtöbb beteg jól reagál a konzervatív terápiára, ennek eredménytelensége esetén azonban a dekompreszió elérése céljából nemritkán kolonoszkópiára, végső esetben pedig műtetre kerülhet sor. A kolonoszkópia ilyen betegek esetében technikailag nehéz, gyakrabban kísérhetik szövődmények és a befeszülés az eredményes dekompreszió után is visszaterhet az esetek 40%-át is elérő részében.

Nem kontrollált vizsgálatokban az acetyl-kolin-észteráz gátló hatású neostigmin intravénás adagolásával a paralitikus ileus gyors dekompreszióját érték el.

A jelen prospektív, kettős vak, placebokontrollal végzett klinikai vizsgálat a neostigmin-kezelés hatását vizsgálta 21 olyan betegben, akikben paralitikus ileus alakult ki. A betegek közül, akik a legalább 24 órás konzervatív kezelésre nem javultak, 11 kapott 2 mg iv. neostigmint, míg a 10 kontroll fiziológiás sóoldatot. A 11, neostigmint kapott beteg közül tíznél azonnali dekompreszió következett be, míg a 10 kontroll közül egyiknél sem ($p < 0,001$). A hatás bekövetkeztének középértéke 4 perc volt (3 perctől 30 percig). Három óra elteltével a placebocsoportból 7 beteg, valamint az első neostigmin dózisa nem rea-

gáló egyetlen beteg, már nyíltan, 2 mg iv. neostigmin kapott, mely után mindegyik vizsgálati alanyál létrejött a dekompreszió. Két betegnél, akik az első neostigmin adagra jól reagáltak, a későbbiekben ismét kialakult a bélfeszülés; egyiküknél végül is subtotal colectomiára is sor került.

A neostigmin-kezelés leggyakoribb mellékhatása átmeneti, szövődésmenymentes hasi fájdalom volt, egyeseknél excesszív nyáltermelés, illetve hányás jelentkezett. Két betegben alakult ki bradycardia, amelyet atropinnal kezeltek.

Az eredmények bemutatása kapcsán a szerzők jelzik, hogy további, nagyobb betegszámú vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy a neostigmin mennyiben befolyásolja a colonperforáció kialakulását és a mortalitást. Arra is felhívják a figyelmet, hogy egyes betegcsoportoknál, így a vesebetegeknél, a bradyarritmiában szenvedőknél, vagy a β -adrenerg antagonistákat szedőknél a mellékhatásoknak fokozott a veszélye.

Összegzésképpen hangsúlyozzák, a neostigmin-kezelés hatékony módszer a dekompreszió elérésére a bél paralitikus ileusában szenvedő betegekben, ezért javasolják a konzervatív kezelésre nem reagáló esetekben a kolonoszkópiás beavatkozás előtti alkalmazását.

Nemetz Andrea dr.

Esettanulmány: Extraintestinalis komplikációk és manifesztációk krónikus aktív lefolyású colitis ulcerosában, gyermek- és ifjúkorban. Hüppe, D., Schenk, B., Tromm, A. (Internistische Gemeinschaftspraxis Schillerstrasse 37-39., 44623 Herne, Németország): Dtsch. Med. Wsch., 1999, 124, 824-828.

Az esettanulmány egy ifjúkori colitis ulcerosában, klinikai remisszió fázisában fellépő pyoderma gangrenosummal és a beteg kezelésének ismertetésével foglalkozik.

A colitis ulcerosa a most 18 éves nőbeteg 10 éves korában kezdődött és gyakorlatilag kezdettől fogva szteroiddependens volt. A szteroid adagolását a betegség második évétől kezdve a gyermekorvos azathioprin adagolásával ismételt sikertelenül

kísérelte meg csökkenteni, illetve helyettesíteni. A betegség negyedik évében kifejezett cushingoid kép alakult ki, elmaradt a menstruáció, megállt a növekedés.

Az osteopenia és az állandó lumbalgia mellett katarakta-képződés kezdődött el, ezért az eddig alkalmazott prednisonolt az inkább topikusan ható budesoniddal kísérelték meg pótolni. A 9 mg/die budesonid, 1,5 g/die mesalazin és 75 mg/die azathioprin kombináció mellett a betegség 5. évére a cushingoid alkat visszafejlődött, a beteg 2 cm-t nőtt és visszaállt a menstruációs ciklusa. A fenti szteroiddózist azonban nem sikerült tovább csökkenteni és a beteg csontsűrűségértékei sem mutattak javulást. A Z-score-ok-2-nél tartósan kisebb értékei miatt napi 1000 mg kalcium és 1000 μ g D-vitamin adagolását kezdték el.

Az elkövetkező években ezután pusztán néhány légúti infekcióhoz kapcsolódó colitises shub lépett fel, melyet rövid idejű prednison adásával uralni lehetett; valamint egyszer sor került az erős tenesmusok miatt kórházi felvétellel.

A beteg a bőrjelenség kapcsán történt felvételekor 9 mg/die budesonid, 3 g/die mesalazin és 100 μ g/die azathioprin-terápia mellett 1 éve teljes klinikai és endoszkópos remisszióban volt. A jobb lábszár mediális oldalán keletkező, 7 cm-es átmérőjű, vöröseskék szegélyű fájdalmas fekély a colitis klinikai remissziója mellett 3 nap alatt alakult ki.

A beteg laborértékei (teljes vérkép, vese- és májfunkciós paraméterek, illetve elektrolitok) kisfokú thrombocytosis és enyhén emelkedett C-reaktív proteinértékek mellett normál tartományban mozogtak. A fizikális és ultrahangvizsgálat a 37,1 °C hőemelkedéstől eltekintve hasonlóan normális képet mutatott; a bőrgyógyászati konzílium megerősítette a pyoderma gangrenosum diagnózisát. Nagy dózisú prednison-terápia mellett (kezdeti 200 mg/die) 2 hónap alatt teljesen gyógyult a bőrjelenség, ezután további két hónap alatt sikerült a szisztémás szteroid-kezelést teljesen leépíteni. Ugyanakkor azonban klinikai és laborvizsgálatok szekunder mellékvesekéreg- és ovariumműködés-elégtelenséget igazoltak. A hydrocortison (kezdeti dózis 25 mg/die), mesalazin (3 g/die), azathioprin (100

mg/die) kombinációval sikerült az állapot stabilizálódását megvalósítani, majd ezután a bazális ACTH- és LH-értékek párhuzamos kontrollálása mellett, a hydrocortison-dózis fokozatos leépítésével elérték a mellékvesekéreg és ovariumműködés visszaállítását, melyet a CRN-GnRH normál értékei is igazoltak.

Mivel a D-vitamin és kalcium szedése mellett is további csontsűrűségcsökkenést figyeltek meg (Z-score: -2,8), biphosponat adagolását is megkezdték (10 mg/die alendronat). A beállított 3 g/die mesalazin és 100 mg/die azathioprin mellett a beteg továbbiakban is klinikai remisszióban van, további bőrtünetek nem léptek fel.

A szerzők a betegismertetés végén tanulságként szűrik le, hogy a mesalazin, azathioprin, budesonid kombinált terápia a szteroid-dependens colitis ulcerosában olyan, hosszan tartó remisszióhoz vezethet, mely kevesebb szisztémás szteroid-mellékhatással jár. Ugyanakkor a megfigyelés szerint ilyen kezelés mellett a colitis előzetes aktivációja nélkül is kialakulhatnak olyan extraintestinalis manifesztációk, mint a pyoderma gangrenosum.

Nemetz Andrea dr.

Intenzív betegellátás

Akut respiratorikus distressz-szindróma (ARDS). Wyncoll, D. L. A., Evans, T. W. (Unit of Critical Care, Imperial College School of Medicine, Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP, Anglia, Prof T. W. Evans): Lancet, 1999, 354, 497-501.

Az ARDS-t mint gyulladás és fokozott permeabilitás tünetegyüttesét határozta meg az 1994-es Amerikai-Európai Konszenzus Konferencia. Olyan klinikai, radiológiai és élettani (PaO_2 : $\text{F}_1\text{O}_2 \leq 26,6$ kPa) elváltozások is járhatnak ehhez, amelyek nem magyarázhatók bal pitvari nyomásemelkedéssel. Különböző súlyos belgyógyászati és sebészeti állapotok válthatják ki. Az ARDS enyhébb formája az akut tüdőkárosodás (ALI), amelyet kevésbé súlyos hypoxaemia jellemez (PaO_2 : $\text{F}_1\text{O}_2 \leq 40$ kPa).

Az 1994-es definíció csak átmeneti megoldásnak bizonyult. Szükség van a kórleltani folyamatokat tük-

röző diagnosztikai kritériumokra és a kiváltó okok figyelembevételére. A közvetlenül a tüdőt érő inzulturnak tulajdonítható ARDS kialakulása és kezelhetősége más, mint az indirekt inzulturnól (például hasi sepsis) kialakulóé. Az ALI jelentősége ma sem világos.

Epidemiológia. Az ARDS átlagos előfordulása 5–10/100 000 lakos. A szívmotorral operált betegek 1,5%-a kap ARDS-t, de ennél sokkal több szeptikus beteg. Trauma okozta ARDS-ek valószínűleg túlélnek, fertőzések eredetűek sokkal kevésbé. A genetikai predispozíciót az támasztja alá, hogy a később ARDS-t kapó betegek BAL-folyadékában sokkal nagyobb a citokinszint. Ilyenkor talán kedvezőtlen a pro- és antiinflammatorikus citokinek, illetve a pro- és antioxidáns erőknek az egyensúlya is. Ha igaz, hogy a gyulladási folyamat aktiválódására való egyéni fogyékonyság befolyásolja a tüdőkárosodás súlyosságát, akkor ez molekuláris biológiai szűrő- és terápiás beavatkozások lehetőségét veti fel.

A mortalitás a legutóbbi évekig 50% fölött volt, azóta valamit javult. Ennek oka, legalább részben, a kórélettan megismerése, új, támogató technikák alkalmazása és egységes kezelési protokollok bevezetése.

Vizsgálatok. Ezek először a definícióra és a kiváltó okokra kell irányuljanak. Az rTg-n kétoldali tüdőbeszűrődések és terápiarezisztens hipoxia jellemzők. A röntgen segít elkülöníteni a hidrosztatikus és a permeabilitásos tüdőödémát is, valamint korlátozottabban a gyulladást és a barotraumát.

A CT-vizsgálat betekintést nyújtott a kórélettanba. A kiváltó ok kutatásán kívül fő javallata a szövődények kimutatása: tályog, mediastinitis, emphysema, ptx. A kezelésre nem javuló vagy újra rosszabbodó betegekben a CT-vizsgálatot meg kell ismétetni. A CT kimutatja a tüdőkárosodás kiterjedését és eloszlását, valamint magyarázatot ad a kezelésre (PEEP, hasra fordítás, agresszív tüdővolumen-emelés) való reagálás különbözőségére, végül a túlélő betegekben kimutatja a lélegeztetés okozta elváltozásokat.

Száloptikás bronchoszkópiával tenyésztésre való anyagot lehet nyerni, de a fertőzést bronchusmosással is ki lehet zárni, ami a későbbi fázisban

mérlegelt szteroidkezelés esetében fontos. A mosófolyadék neutrophil granulocytáinak számának emelkedése és annak tartama prognosztikai jel.

Klinikai kezelés. Általános támogatás. A kiváltó ok kezelése, a nosocomialis pneumonia megelőzése kulcskérdés. Kívánatos a stresszulus megelőzése és az emésztőtraktus dekontaminációja – bár az előbbi túlértékeli, az utóbbi drága és időtálló.

Az enteralis szondatáplálás mindig megoldható, a gyomor ürülését gátló gyógyszereket (dopamin) kerülni kell. A táplálás megóvja a bélnyálkahártyát és megelőzi a bakteriális transzlokációt.

A folyadékkegyensúly befolyásolja az intenzív kezelés tartamát, sőt a mortalitást is. A veszélyeztetett betegeket az enyhe túltöltés megvédi az ARDS-től. Permeabilitásos tüdőödémában azonban kívánatos a PCWP csökkentése, mert ennek magas szintje emeli az extravascularis tüdő-víz-tartalmat. Folyamatosan pozitív folyadékkegyensúly kedvezőtlen kimenetelhez vezet.

A PCWP és a keringő térfogat között gyenge a korreláció, alacsony PCWP nem mindig jelent hypovolémiát, ezért felesleges túltöltéshez vezethet. [Ref.: *A kisvérköri térfogat és az extravascularis tüdő-víz-tartalom (ödémát) kettős indikátoros COLD és csak termális indikátoros PiCCO módszerekkel sokkal pontosabban – és kevésbé invazívan – lehet megállapítani.*] A szervek hipoperfúzióját korrigálni kell, de a szöveti dysoxiának nincs kellően érzékeny és specifikus markere. [Ref.: *A gyomortonometria (pHi), illetve továbbfejlesztett változatai ígéretesek ez irányban.*] Szerzők transoesophagealis echokardiográfiával állapítják meg a bal kamrai telődési térfogatot és a pulmonalis hypertensio miatti jobb kamrai terhelést. Mások oesophagealis Dopplert használnak erre a célra.

Lélegeztetési stratégia. Az ARDS-es tüdőben vannak tömörült vagy necroticus területek, melyek nem vesznek részt a gázcsereben; vannak atelectasiás, de megfelelő lélegeztetéssel légtartóvá tehető; végül normális régiók. Utóbbiakat a hagyományos légzésvolumennel való lélegeztetés túlfeszítheti, a surfactansot tönkrelheti és tüdőödémát okozhat. Helytelen lélegeztetés nemcsak a tüdőben

terjeszti ki a gyulladási választ, ez más szervekre is áterjedhet.

Bár intubálás csaknem mindig szükséges, újabban a nem invazív, maszkos lélegeztetést is hatásosnak találták. A belélegzési csúcsnyomás és a légzésvolumen csökkenése – permisszív hypercapniával – javította a túlélést. A „tüdővédő” stratégia elemei: PEEP a nyomásvolumen-hurok alsó inflexió pontja fölött; légzésvolumen 6 ml/kg alatt; belélegzési csúcsnyomás kevesebb mint 20 vízcm-rel a PEEP fölött; permisszív hypercapnia. Ezzel a mortalitás 71%-ról 38%-ra csökkenthető.

Egyéb légzéstartámogatás. Az extracorporalis CO₂-eltávolítás (ECCO₂R) biztató, mert lehetővé teszi a periventilatio csökkentését hypercapnia nélkül – bár a túlélést nem javítja.

A surfactans pótlása immunmoduláló hatású is, de az ARDS különböző stádiumaiban más-más összetételre volna szükség. Nagy adagban, bronchoszkóppal bejuttatva látszik eredményesnek.

A részleges folyadékös lélegeztetés gyermekek RDS-ében ígéretes, felnőttekben most kezdik széles körben alkalmazni.

Extracorporalis membrán-oxigenizációra (ECMO) egyre ritkábban van szükség, bár a tüdő „nyugalomba helyezése” modulálja az ARDS gyulladási folyamatát.

Hasra fordítás. Ez az oxigenizációt – a reagáló betegeken – 50%-kal javítja, de függ a tüdőkárosodás tartamától és eloszlásától. Hatásmechanizmusa multifaktoriális. A respirátor okozta tüdőkárosodást is csökkenti. A szerzők eleinte 24 órára fordítják a betegeket hasra és kiszűrik azt az 50–60%-ot, akiknél a hatás tartós.

Inhalációs terápia és gyógyszerek. Belélegeztetett szerek. A NO endogén vasodilatator, amely gyorsan kötődik a Hb-hoz és inaktívulódik. 20 ppm-koncentrációban belélegezve javítja az oxigenizációt, mert csökkenti a shuntot és a pulmonalis vascularis resistenciát. Almitrinnel együtt adva egymást potenciálják. A hatás nem tart 48 órán túl, a betegek 60%-a reagál kedvezően (a PaO₂/FiO₂ 20%-kal nő vagy a pulmonalis vascularis resistencia 20%-kal csökken). Feltételezhető gyulladáscsökkentő hatását is, de fő előnye, hogy csökkenti a mechanikus lélegeztetés iránti igényt. Prostacyclin

aerosol (2–10 ng/kg/perc) azonos hatású, de könnyebb alkalmazni és monitorozni. A szerzők a NO-t csak végső esetben alkalmazzák.

Gyógyszerek. Az N-acetyl-cystein, prosztaglandin E₁, ketoconazol, nem szteroid gyulladáscsökkentők mind csődöt mondtak. Korai stádiumban a kortikoszteroidok sem javították a mortalitást, de a késői, fibroproliferatív szakban (2 mg/kg/nap, csökkenő adagban, 32 napig) előnyösnek bizonyultak. A szerzők a 10–14. napon kezdik adni, ha nincs fertőzésre utaló jel és a BAL tenyésztése negatív.

Kitekintés a jövőbe. Az ARDS pan-endothelialis rendellenesség részjelensége. A kimenetel javulása a kiváltó ok rendezésétől és a gondos szervi támogatástól várható. A túlélők életminősége jó és 12 hónap múlva a légzésfunkciók eléri a várható 80–90%-ot.

Incze Ferenc dr.

Gyógyulás az intenzív terápia után.

Griffiths, R. D., Jones, C. [Intensive Care Research Group (Whiston Hospital), Dept. of Medicine, University of Liverpool, Liverpool, Anglia]: BMJ, 1999, 319, 427–429.

A közlemény az *Intenzív terápia ABC-je* sorozatban jelent meg.

Bár az intenzív betegek sokszor a halál küszöbén állnak, kezelésük pedig sok tízezer fontba kerülhet, mégis kevesen foglalkoznak hazabocsátásuk utáni sorsukkal.

Áthelyezés osztályra. A lélegeztetett betegeket akkor helyezik át/vissza az osztályra, amikor spontán légzésük kielégítő. Ekkor még távolról sem gyógyultak, ezért az intenzív osztálynak néhány napig még figyelemmel kell kísérni állapotukat.

Az intenzív betegek legfőbb panasz a gyengeség és fáradékonyság. Nehezükre esik az étkezés és a köhögés, könnyen elesnek. Elvesztett izomtömegük visszaszerzése egy évbe is beletelik.

Távozáskor látszólag tájékozottak, de néhány nap múlva csak a fájdalomra, alváshiányra, rémálmokra emlékeznek. Ezeket a betegség, a gyógyszerelés, az éjjel és nappal összemosódása és az állandó zaj okozza. Nem szívesen számolnak be ezekről, pedig nyugodt megbeszélés segítené megszabadulni

tőlük. Soványságukban nem ismernek rá saját tükörképükre és nem érik elesett állapotuk okát.

Hazabocsátás. Otthon a hozzátartozók veszik át az ápolást és ez számukra is nagy megterhelést jelent a beteg türelmetlensége miatt. A legtöbb beteg nem kap a kórházban fizioterápiát, ezért járása otthon is bizonytalan. Apróságok is elkésztik: hajhullás, bőrszárazság, körömrepedezés.

Két hónaptól egy évig. A lépcsőn járás, a kádból való kiszállás, a vízcsap elzárása, autóvezetés még sokáig nem megy. Ezek miatt félelem és depresszió alakul ki. A szociális elszigetelődés, a függőség feleslegesség érzetét kelti. Másokon pánikbetegség alakul ki, ami hosszú kezelést igényel. Sokan magukat vádolják a családnak okozott aggodalom miatt. Együttérző környezet viszont segít a stresszhelyzetek elviselésében.

Intenzív betegség utáni rehabilitáció. A fizikai és pszichikai problémák korai beavatkozást igényelnek, lehetőleg már az osztályra való kihelyezéstől. A gyógyulás kulcsa az aktivitás, de erre a betegek nehezen szánják rá magukat. Felvilágosító broszúrák nem jelentenek megoldást.

Vezérfonal a hazabocsátás utáni gondozáshoz. Fontos az intenzív, az osztályos és a házi orvos jó kapcsolata. A beteget, családját és orvosát fel kell világosítani a lezajlott betegségről, a teljes felépülés hosszadalmasságáról. Azt is meg kell magyarázni, hogy a rémálmok intenzív betegekben szokványosak. Rehabilitációs és testgyakorlási terv kidolgozása, pszichológus és dietetikus igénybevétele egyaránt hasznos.

A közleményt jól összefoglaló táblázatok egészítik ki.

Incze Ferenc dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A Streptococcus pneumoniae csökkent fogékonysága Kanadában fluoroquinolonokkal szemben. Chen, D. K. és mtsai (Dept. of Microbiol., Mount Sinai Hosp., Toronto, Canada): N. Engl. J. Med., 1999, 341, 233–239.

A szerzők a *S. pneumoniae* érzékenységét vizsgálták Kanadában 1988 és 1998 között területileg igen széles

körben, miután feladatuk egy bakteriális rezisztencia surveillance hálózat fenntartása. Miután mind gyakoribbá vált a pneumococcus törzsek rezisztenciája béta-laktám antibiotikumokra, Kanadában általános javaslat született a fluoroquinolonokkal történő kezelésre való áttérésre. A korai készítményekre (norfloxacin, ciprofloxacin és ofloxacin) az *S. pneumoniae* csak mérsékelt érzékenységet mutatott, viszont az újak, mint levofloxacin, grepafloxacin és trovafloxacin *in vitro* jó aktivitást mutattak, s ezeket ajánlották a *S. pneumoniae* okozta pneumoniák, krónikus bronchitis vagy sinusitis kezelésére. A szerzők a fluoroquinolonok mérséklődő érzékenységére vonatkozó vizsgálataikat összesen 7551 törzsen végezték el.

1988 és 1997 között jelentősen emelkedett a fluoroquinolonok használata – évente 100 személyre számolva 0,8-ról 5,5-re. Ezzel kapcsolatban, míg 1993-ban még nem izoláltak rezisztens törzset, addig 1997–1998-ban ezek aránya elérte az 1,75-öt és ez szoros összefüggést mutatott a penicillin rezisztenciájával; azaz a penicillin-rezisztens törzsek között alakult ki elsősorban fluoroquinolon-rezisztencia, illetve mérsékelt érzékenység. Amint az várható, a fluoroquinolonok időbeli bevezetése és az érzékenység redukciója között szoros az összefüggés. Például a MIC- (Minimális Gátló Concentratio) értékek tekintetében a következő sorrendet észlelték: ciprofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin és trovafloxacin, gatifloxacin és moxifloxacin, gemifloxacin – bevezetésük időbeli sorrendjének megfelelően. Ugyancsak gyakoribb a mérsékelt érzékenység ott, ahol a legintenzívebben alkalmazták (Ontario tartomány). A penicillin-rezisztenciát sokan markernek tartják; a rezisztens törzsek rendszerint rezisztensek trimethoprim-sulfamethoxazol, erythromycin vagy tetracyclinekre is.

A lépésről lépésre fokozódó rezisztencia mutációs háttérre vezethető vissza, sokkal drámaibb változás észlelhető, ha egy rezisztens klón terjed el; ilyen például Írországból észlelték fluoroquinolonnal kapcsolatban.

[Ref.: A cikk jól demonstrálja a gyógyszer-rezisztencia alakulását nyomon követő surveillance-laboratóriumok jelentőségét. Nálunk ezt a fel-

adatot az Országos Közegészségügyi Intézet tölti be.

Nyilvánvaló, hogy egy antibakteriális szer széles körű alkalmazása jelentősen csökkenti a szelekciós nyomást, amely lehetővé teszi a rezisztens mutánsok (rekombinánsok) felszaporodását. Szerencsénkre ez fordítva is igaz, egy antibakteriális szer alkalmazásának erőteljes csökkenése a szelekciós nyomás megszűnéséhez s így a szennyező törzsek nagyobb arányú megjelenéséhez vezet. Ezt észlelték hazánkban a chloramphenicol kapcsolatban. Ez a tény aktívan is kihasználható nosocomialis ágensek esetében. Vannak irodalmi példák olyan sikerekre, amikor hosszabb időre – 1-2 évre – kitiltottak minden olyan antibakteriális szert egy kórházból, amelyre rezisztens volt a kórházi polirezisztens törzs s ez a sok gondot okozó ágens eltűnéséhez vezetett.]

Kétyi Iván dr.

Neurológia

Kontrasztanyag CT-vizsgálat az agytályog korai diagnosztikájában. Fitzpatrick, M. O., Gan, P. (Dept. of Neurosurgery, Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital NHS Trust, Glasgow 651 4TF, Anglia); BMJ, 1999, 319, 239-240.

Az agytályog kezelésében az utóbbi években elért haladás ellenére a betegség még ma is jelentős arányú halálalossággal jár. A sikeres terápia kulcsa a klinikai gyanú alapján korán felállított diagnózis, amelyben a kontrasztanyag koponya-CT előnye a natív vizsgálatnál szemben elvitathatatlan. A szerzők két esetet ismertetnek, amelyekben a kórisme felállítását a kontrasztos koponya-CT-vizsgálat késői alkalmazása hátráltatta és ez a késlekedés a betegség kimenetelét kedvezőtlenül befolyásolta.

Az első beteg – 54 éves férfi – élete első grand mal rohamát és jobb oldali hemiparesis miatt került kórházba, natív koponya-CT bal oldalon temporálisan infarctusnak tűnő elváltozást mutatott és mivel rohamát nem ismétlődött, otthonába bocsájtották. Két hét múlva zavartság miatt történt ismét natív CT, amely a korábbi helyen kiterjedtebb, ezáltal már térszűkületet is okozó hipodenzitást talált, ezt továbbra is vascularis ere-

detűnek vélelmezték. A harmadik – ezúttal már kontrasztanyag – koponya-CT-vizsgálatra a betegnél kialakult lázas állapot és coma miatt került sor. A kontrasztos képeken középvonali áttolást is okozó, gyűrűszerű halmozást mutató, agytályognak megfelelő bal oldali temporális elhelyezkedésű terime volt igazolható.

A második beteg – 50 éves nő – lázas állapot mellett kialakult fejfájás és bal felső végtagi zsibbadás miatt került vizsgálatra. A natív koponya-CT jobb oldalon parietalisan hipodenz területet mutatott, melyet infarctusként értékelték. Két nap múlva bal oldali hemiparesis kialakulása miatt ismételt natív koponya-CT a hipodenzitás megnagyobbodását találta, a diagnózis továbbra is „infarctus” volt. Két hét múlva – a tartósan fennálló lázas állapot miatt elrendelt – immár kontrasztanyag adásával kiegészített CT-vizsgálat az agytályogra jellemző képet mutatta.

Mindkét beteg esetében a diagnózist követően a tályog drenálása, intravénás antibiotikus kezelés történt, de mindkét beteg maradandó neurológiai deficiettel gyógyult. Tenyésztés alapján a kórokozók proteus és bacterioides fajok voltak. A fertőzés forrása az első esetben középfül-eredetű cholesteatoma, a második esetben a mitralis billentyű endocarditise volt, amelyek közül korábban egyik sem volt ismert.

Az agytályog ritka, de létező betegség, ritkán gondolunk rá. A lokalizációtól függően sokféle tünetet okozhat, a klinikai kép – amennyiben láz nem jelentkezik, vagy elkerüli a figyelmet – többek között vascularis betegségekre, tumorra hasonlíthat. A kontrasztanyag adásával kiegészített koponya-CT a natív vizsgálatnál képest jelentősen nagyobb biztonsággal vezet a korrekt diagnózishoz, érzékenység tekintetében csak az izotóppal jelölt fehérvérsejteket alkalmazó szcintigráfias vizsgálat múlja felül. Tehát amennyiben agytályog leghalványabb klinikai gyanúja felmerül, kontrasztos koponya-CT a választandó vizsgálat, amellyel a betegek számára gyakran fatális kimenetelű diagnosztikus és terápiás késlekedés elkerülhető lehet.

Ilniczky Sándor dr.

A prevenció kérdései

A WHO elhatározta, hogy megszünteti a jódhiányos betegségeket. Editorial, WHO Press, 1999. május 25.

A jódhiány évente 740 millió embert érint: agykárosodást, kretenizmust, a terhesség megszakadását és strumát okoz. A mentális retardáció legfontosabb, de megelőzhető oka mégis csaknem ismeretlen! És ismeretlen, hogy milyen mértékben sikerült megszüntetni. A WHO ismét elhatározta, hogy felszámolja az IDD-t (Iodine Deficiency Disorder) azzal, hogy intenzív programot dolgozott ki a következő évtizedre a konyhasó jódozására.

A WHA (World Health Assembly) megbízta a főigazgatót, hogy vegye igénybe ennek érdekében a kapcsolatokat a nemzetközi és bilaterális ügynökségekkel, civil szervezetekkel és a privát szektorral, hogy támogassák a hatékony jódozási programokat. A WHO ehhez technikai segítséget ad.

Az IDD 130 országban fordul elő és a hatékony jódozási programok ellenére még közel 50 millióra becsülik azoknak a számát, akiket az IDD-vel kapcsolatos agykárosodás veszélyeztet.

A világ egyharmadát érintheti az IDD. Bár az utóbbi években jelentős az előrehaladás a konyhasó jódozás terén, agykárosodás – jódhiány következtében – még mindig előfordul, annak ellenére, hogy a konyhasó jódozásának költsége évente személynként nem több 5 centnél!

Az IDD felszámolása érdekében a WHO számos intézkedést tervez és remélhető, hogy az érintett országok támogatásával ez az erőfeszítés előbb-utóbb sikeres lesz.

[Ref.: Ami a hazai körülményeket illeti, nem sok jót mondhatunk. Az ivóvíz hazánk területének 80%-án szubminimális jódot tartalmaz, a struma előfordulása 10-20%, a konyhasó jódozottsága, bár technikailag és minőségileg megoldott (stabil kálium-jodát használata bomlehető kálium-jodid helyett), a konyhasó jódkoncentrációjának szükséges növelése és a „terítés” országszerte a törvényhozás útvesztőiben vesztegel, a Nemzeti Jódbizottság fáradozása ellenére. A vizelet-jódürítés szűrővizsgálatát az OEP nem finanszírozza. Különösen problematikus a terhesek helyzete:

még a jódot tartalmazó multivitaminokkal kezelt terhések jó része is jódiányos maradt (saját vizsgálat szerint 29,4%).

Mindezek miatt a Magyar Endokrin és Anyagcsere Társaság Pajzsmirigy Szekciója együttműködést kezdeményezett az Országos Szülészeti és Nőgyógyászati Intézettel, a Szülészeti-Nőgyógyászati Szakmai Kollégiummal egy hatékony jódozási program érdekében. A cél: ne legyen házámban jódszegény terhes! Remény van arra, hogy e célt néhány éven belül el tudjuk érni, és közben, illetve azután az IDD egyéb területeken való felhasználására koncentrálhatunk.]

Konrádi András dr.

Reumatológia

A kombinált és monoterápiaként alkalmazott bázisterápia összehasonlítása reumatoid arthritiszben. Mőttönen, T. és mtsai (Turken University Central Hospital, Division of Rheumatology, Paimio Hospital, FIN-21540 Paimio, Finnország): Lancet, 1999, 353, 1568–1573.

A reumatoid arthritis (RA) kezelésének egyik célja a klinikai remisszió elérése. A szerzők multicentrikus randomizált, 2 éven át folytatott követéses vizsgálatban hasonlították össze a kombinált bázisterápia (sulfasalazin, methotrexat, hydroxychlorochin és prednisolon) hatásosságát és toleranciáját a prednisolonnal vagy anélkül alkalmazott, egy bázisszert használó kezeléssel.

A vizsgálatot a kombinált bázisterápia csoportjában 87, az egyetlen bázisszerttel kezelt csoportjában 91 beteg fejezte be. A nem szteroid gyulladáscsökkentők szedését, a glükokortikoidok intraarticularis alkalmazását és folsavpótlást mindkét csoportban a vizsgálatot végző orvos megítélésére bízták.

A kombinált bázisterápiát napi 2×500 mg sulfasalazin, heti 7,5 mg methotrexat, napi 300 mg hydroxychlorochin és napi 5 mg prednisolon adásával kezdték. Jó tolerancia esetén ezt a kezelést három hónapon át folytatták. Ha három hónap után a klinikai javulás 50%-nál kisebb volt, a megfigyelt három kritérium közül (duzzadt ízületek száma, érzékeny

ízületek száma, vs.-süllyedés vagy CRP), a methotrexat adagját heti 10 mg-ra, a prednisolont pedig napi 7,5 mg-ra emelték. A maximális engedélyezett adag sulfasalazinnal napi 2 g, methotrexattal pedig heti 15 mg volt. Ha a betegek az első évben remisszióba kerültek, a protokoll lehetővé tette 9 hónap után a prednisolon és methotrexat elhagyását. A sulfasalazin (1 g naponta) és hydroxychlorochin (300 mg naponta) további adását a vizsgálat végéig folytatták. Abban az esetben, ha a kombinált bázisterápia valamelyik elemét elhagyni kényszerültek, a sulfasalazin és hydroxychlorochin adását napi 3–6 mg auranofin, a methotrexat adását pedig napi 2 mg/kg azathioprin adásával helyettesítették.

A monoterápiaként alkalmazott első választandó bázisszer a sulfasalazin volt (2 g naponta), amit a protokoll szerint a mellékhatások esetén vagy a 6. hónapban 25%-nál kisebb klinikai javulásnál heti 7,5–15 mg methotrexat adásával helyettesítették. A harmadik választandó bázisszer az azathioprin (2 mg/kg naponta), auranofin, hydroxychlorochin, parenteralis aranyos, penicillinamin vagy podophylotoxin volt.

A kétéves követéses vizsgálat eredményei alapján a kombinált bázisterápia az RA korai stádiumaiban hatásosabbnak bizonyult a monoterápiánál és nem tapasztaltak más mellékhatást sem. A kombinált kezelés esetében a betegek 37%-ánál, a monoterápiás csoportban pedig a betegek 18%-ánál sikerült elérni a remissziót. Hasonló eredmény mutatkozott az ízületi eróziók számában is: egy bázisszert szedő betegeknek 1–4 erózió, kombinált bázisterápia esetében 0–2 erózió.

A szerzők az ismertetett adatokkal ismételtén alátámasztották azt a tényt, hogy az RA korai stádiumaiban a kombinált bázisterápiával a remisszió 2 éven belül gyorsabban és tartósabban volt elérhető, mint egy bázisterápiás szer alkalmazásával.

Bartalos János dr.

Sebészet

Jobb sebészi képzés rövidebb idő alatt. Traffinder, N. (Watford General Hospital, Watford, Nagy-Britannia): J. R. Soc. Med., 1999, 92, 329.

A szerkesztőségi közlemény Nick Traffinder pályázatán alapul, amelylyel 1998-ban az Adrian Tanner-díjat megnyerte. Azt vizsgálja, hogyan lehetne jobb sebészi képzést elérni rövidebb idő alatt.

A mai képzés ideje hosszú, inkább foglalkozik a gyakorlattal, mint az oktatással. A rövidebb idő bizonyára kevesebb klinikai eset megismerésével jár, de azt az általa javasolt módszerekkel ellensúlyozni lehet.

A minimális követelményeket szakbizottságoknak kell megállapítani, amelyek a fontos műtéteket, a szervezett oktatást, a kutatási módszereket tartalmazzák. Az oktatók különböző szintűek, a kiválókat fel kell ismerni, jutalmazni és oda irányítani a gyakornokokat. A képzés során a kötelező és az ajánlott specialitások keverékét kapják a jelöltek, de ezek mennyisége, a betegbemutatók és a gyakorlat aránya változó. Az ellenőrzés évente egy alkalommal történik, amelynek során az egyes tárgyakkban történt előmenetelt vizsgálják.

Nincs a kívánalmakat tartalmazó egységes irányelv, amely az ellenőrzést segítené. Új komputerizált vezérfonal segíthet. Ha a bizottság elveszettnek minősíti az eltelt gyakorlati időt, nincs hatásköre, hogy ennek következménye legyen.

Központi adatrögzítésre lenne szükség, amelyet független ellenőrök vizsgálnának, az oktatók és a gyakornokok visszajelzéseit is figyelembe véve. A manuális, az ítéltőképeséget, a megszerzett ismereteket, a betegekkel való bánásmódot vizsgálnak.

A gyakornok munkahelyén történő képzésénél a fekvő-, a járóbeteg-elátást és a műtét kell előnyben részesíteni. Meg kell engedni bonyolultabb műtét végzését is, mert bár lehet, hogy hosszabb időt vesz igénybe, az eredmény nem rosszabb. „A kámpó tartásától nem nő a műtét gyakorlat.”

Az ambulancián az új betegek megbeszélését kell előtérbe helyezni.

A regionális képzés módja: heti egy alkalommal összegyűjtik a gyakornokokat, élő műtét közvetítéssel, betegbemutatóval, közlemények ismertetésével oktatják a kiválasztott témát. A nemzeti szinten kötelező gyakorló kurzusokat szerveznek, amelyek a műtét technikával, a traumatológiával, kritikus állapotok kezelésével, sürgősségi sebészettel foglalkoznak. Vannak ajánlott tanfolyamok, ame-

lyek nagyon drágák. A kórházak általában 400 fontot költhetnek egy gyakornok egy évi képzésére, ennyibe kerül egy ajánlott tanfolyam.

A technika fejlődésével nagy hallgatóság képes távoli ország szakértőjének műtétjét követni és kérdéseket feltenni az operátornek.

Számítógépes modelleken is lehet gyakorolni, ezek értékelése még folyamatban van. A helyi számítógépes hálózat és a világháló segítségével olyan változatos beteganyagot láthatnak, vizsgálhatnak és kezelésükről dönthetnek, amelyhez való egyébként egy egész élet kellene.

A nehézségek közül kiemeli, hogy a rövidebb idő sürget, az oktató-gyakornok hagyományos kapcsolat megváltozik. Szó esik az anyagi támogatásról: a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat költségei növekednének, a magánszektor az oktatásban részt vevő kórházai a költségekből is kivethetnék részüket, ipari vállalatok jelenleg is adnak támogatást, ha ez hivatalossá válna, átláthatóbb lenne a helyzet. A gyakornokok maguk a Társaságon át és banki kölcsönökkel, amelyeket csak később kellene visszafizetni, finanszírozhatnák képzésüket.

A címben megadott cél eléréséhez meg kell szabni a követelményrendszert, kidolgozni az oktatás és a gyakorlat megfelelő kombinációját, kifejleszteni az ellenőrzés módját, a gyakornokokat a drágább, de jobb kiképzőhelyekre irányítani és korai szakképzettséggel választásra rábírn.

Ménesi László dr.

Spontán lépruptura diffúz lienalis angiomasosisban. Neumann, J. és mtsai (Chirurgische Klinik und Institut für Pathologie, Lehrstuhl der Universität Witten/Herdecke, Klinikum Wuppertal GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf): Chirur, 1999, 70, 800.

A ritka, nem traumás léprupturát okozhatja infekció, gyulladás, daganat, haematologiai és anyagcsere-betegség, valamint vascularis folyamat. A tumorok közül főleg az akut leukaemiák, Hodgkin-lymphoma és haemangiosarcoma vezethetnek léprepedéshez, ritkábban a haeman-

giomák vagy lymphangiomák. A lép diffúz angiomasosisa mindig különleges.

56 éves nőnek éjjel hirtelen bal oldali mellkasi, karba kisugárzó fájdalmi lettek. Szívinfarktus vagy tüdőembólia gyanújával került kórházba.

A vérnyomása 100/60 Hgmm, a pulzusa 50/min. Fizikálisan a mellkasi szervein eltérést nem találtak. A has felső részén bal oldalt diszkrét nyomási fájdalom. A has-UH szabad folyadékot nem mutatott. A vérkép, cukor, elektrolitek, transzaminázok, amiláz, kreatinin, kreatininzárendben. EKG, echokardiográfia, oesophagogastroszkopia, duodenoszkópia negatív.

Eközben keringési elégtelenség alakult ki, a vérnyomás 80/50 Hgmm, a pulzus 100/min. A Hb a kezdeti 12,9-ről a folyadékpótlással nem magyarázható 4,9 g/dl-re esett. Az újabb hasi UH szabad folyadékot jelzett a lép és a máj körül, valamint a Douglasban. Az utóbbi punkció után vérnek bizonyult.

Azonnali műtét történt. Négy liter vér leszívása után lépruptura derült ki. A szövettan a lép diffúz angiomasosis károsodását észlelte, sinusszerűen tágult erekkel. A lépkiirtást zavarmentes posztoperatív szak követte átmeneti thrombocytosis és leukocytosis. A beteg a 13. napon panaszmentesen hazamehetett. Thrombosis-megelőzésre ASS 100-at kapott.

A léphaemangioma veleszületett malformáció, ritka vascularis képződmény. Többnyire szoliter és 2 cm-nél ritkán nagyobb. Főleg 30–40 éves korban fordul elő. Infarktussal, thrombosisal, tályoggal vagy fibrosissal járhat. El kell különíteni a haemangiosarcomától, lymphangiomától, cystától, lymphomától és daganat-metastasisoktól.

Klinikailag lehet tünetmentes. Okozhat bal oldali hasi fájdalmakat. A nagyobb daganat a veseartériák és az ureter összenyomásával hipertenziót és hydronephrosist hozhat létre. DIC vagy thrombocytopenia miatt előfordulhatnak alvadási zavarok. A cavernosus ürökben megrekedt erythrocyták anaemiához vezethetnek.

A lép-angiomasosis legfontosabb, potenciálisan halálos szövődménye a spontán ruptura. A beteg legtöbbször szívinfarktus, tüdőembólia vagy pancreatitis gyanújával kerül inté-

zetbe. A posztoperatív szakot infekció és múltó thrombocytosis veszélyezteti.

Kollár Lajos dr.

Pyoderma gangraenosum: egy idiopathiás eset és visszatérése műtét után. Pekmezci, S. és mtsai (Departments of Surgery and Dermatology, Cerrahpasa Medical Faculty, University Istanbul): Surgery, 1999, 126, 85.

A pyoderma gangraenosum (PG) gyorsan terjedő, fájdalmas, nekrotizáló bőrfekélyekkel járó neutrophil vascularis reakció. A következő kórképekkel szokott társulni: colitis ulcerosa, m. Crohn, chr. aktív hepatitis, diverticulosis, hematológiai és gyulladásos tüdőbetegségek, rheumatoid arthritis és diabetes. Előfordulhat műtét után és idiopathiás alakját is ismerjük. A folyamat kezdetben még steril, de később a felülfertőzések hamis diagnózishoz vezethetnek. Az autograft ráhelyezése súlyosbítja a kórképet. A gyógyításában a legfontosabb a szisztémás kortikoszteroid.

66 éves nő hasának alsó negyedében gyorsan terjedő, fájdalmas bőrfekéllyel és lázzal jelentkezett. A fehérvérsejtek száma 7400. A sebből Pseudomonas aeruginosa tenyésztett ki. Antibiotikumot kapott. Mivel a fekély felszínéről a spontán vérzés fokozódott, azt a jobb combból vett bőrlebennyel fedték. Négy nap múlva a graft elhalt, a donor helye kifekélyesedett.

PG-diagnózist állapítottak meg és prednisolon-cyclosporin-kezelést indítottak el. Az immunszuppresszió harmadik napján enyhült a fájdalom és megindult a sarjadzás. Egy hónap múlva a donorseb behámosodott, a hasi sebet teljesen sarjszövet fedte, amelyet most az immunszuppresszió hatása alatt szakaszosan pótoltak a bal combból vett bőrszigetekkel. Három hónap után a gyógyszereket fokozatosan el lehetett hagyni, szövődmény nem volt.

Öt hónap múlva a beteg kő miatt cholecystectomián esett át. A 7. posztoperatív nap magas láza lett és érzékennyé vált a műtét helye, ahol két, 3×3 és 5×5 cm-es seb keletkezett. Kórokozó nem tenyésztett ki.

A We. 100 mm/h, a fehérvérsejtszám 11000. A tizedik napra a fekélyek nagysága megduplázódott. PG-recurrens diagnózist mondtak ki, és prednisolon-azathioprin kezelést adtak. Két nap után az ulcus terjedése megállt, az érzékenység megszűnt. Az immunszuppresszió alatt az elváltozások három hét alatt meggyógyultak.

A PG korai diagnózisa fontos a torzító hegek megelőzése végett.

Kollár Lajos dr.

Krónikus anális fissurák kezelésének összehasonlítása botulinos toxinnal és lokális nitroglicerinnel. Brinda, G. és mtsai [Istituto di Clinica Chirurgica Generale, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Largo Agostino Gemelli 8, 00168 Roma, Italia (Dr. G. Maria)]: *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 65–69.

A szerzők krónikus anális fissurák két, nem műtéti kezelésének eredményeit foglalták össze. Mivel a lateralis m. internus sphincterotomia kapcsán incontinentia alakulhat ki, olyan gyógyszeres eljárások kezdenek elterjedni a fissura gyógyulását biztosító hosszú távú izomrelaxáció biztosítására, melyek a bazális sphinctertónust csökkentik, az akaratlagos sphinctertónust viszont nem változtatják számottevően. Az organikus nitrát lebomlásakor nitric-oxid keletkezik, mely egy gátló neurotransmitter. Adagja átlagosan naponta $2 \times 0,5$ g 0,2%-os nitroglicerinnel kenőcs 6 héten keresztül, fájdalomcsökkentő hatását pár perc alatt kifejti. A botulinus toxin gátolja a preszinaptikus rostokon az acetil-kolin-felzabarádást. Egyszeri injekció szükséges 15–20 U toxinból a m. sphincter internusba (jelen esetben a sphincter internus elülső középvonala mellé két oldalra), amely pár óra alatt kialakítja a paralizist, és 3–4 hónapig, az új axonvégződés kialakulásáig fennmarad.

A szerzők 25–25, krónikus anális fissurával rendelkező beteget kezeltek botulinus toxinnal, illetve nitroglicerinnel kenőccsel. Két hónappal a kezelés után a botulinus toxinnal kezelt betegek közül 24 gyógyult volt, 1 beteget ezután nitroglicerinnel kenőccsel kezeltek sikeresen. A második csoportból 15 beteg gyógyult meg 2 hó-

nap alatt, 9 beteget botulinus toxinnal kezeltek, 1 beteg a lateralis internus sphincterotomiát választotta, szintén az összes beteg meggyógyult. A botulinus toxinnal kezelt csoportból a betegek mellékhatásokra nem panaszkodtak, nitroglicerinnel kenőcs esetén 5 betegnek orális analgetikumra szűnő fejfájása alakult ki, 2 beteg pedig átmeneti anális égő fájdalmat említett. A kezelés elkezdése után az első és a második hónap végén elvégzett anális manometria lényeges eltérést nem igazolt a két csoport között, bár a botulinus toxin 26–29%-kal, a nitroglicerinnel kenőcs 14–17%-kal csökkentette az anális bazális sphincter nyomást. Az akaratlagos maximális anális nyomás egyik csoportban sem csökkent számottevően. Egy betegben sem alakult ki incontinentia körülbelül 15–20 hónapos utánkövetés során.

ifj. Romics László dr.

Szervátültetés

Anyaság és apaság májátültetést követően. Raakow, R. és mtsai (Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationchirurgie, Klinik für Geburtsmedizin, Charité, Campus Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität): *Dtsch. Med. Wschr.*, 1999, 124, 715–720.

Májátültetést követően néhány hónappal a betegek általános állapota teljesen megváltozik. A betegségtudat lassan megszűnik és a jól működő májgraft mellett a szervezet visszanyeri régi erejét. Minden életfunkció rendeződik, a betegek életminősége nagymértékben javul. A családba és társadalomba történő beilleszkedés nem okoz már nagy problémát. A családalapítás is tervezhető. Májátültetés után nők és férfiak egyaránt vállalhatnak szülői szerepet.

A berlini szerzők prospektív úton vizsgálták az utódvállalást májátültetés után. A nemzöképes férfiak és nők szívesen vállalnak gyereket májátültetés után, ezért lényeges néhány probléma megvitatása és elemzése.

1988 és 1998 között 1000 májátültetést végeztek 911 betegen a berlini központban. Ebből 374 nő és 537 férfit beteg volt. Nemzöképes volt 163 nő (16–46 évesek) és 520 férfi. Ezen populációban 14 nő szült 14 gyereket és

további 6 terhesség spontán abortusszal végződött. Három nő jelenleg hordja terhességét. A férfiak közül 7 apa van. A májátültetést követően szült 14 nő esetében 6 esetben a szülés normális volt, de 8 esetben komplikáció is volt. A komplikációk közül megemlíthető a hypertonia (6 eset), koraszülés (2 eset) és a kis születési súly (4 eset). A szülések fele császármetszéssel történt. A gyerekeknek malformatiót nem észleltek és a gyerekek jól fejlődtek. A májátültetést követően vállalt apaságból származó gyerekek normálisan fejlődnek. A felsorolt szülők is egészségesek, jól vannak. A terhesség alatt a májgraft funkciója nem romlott. Minimális transzamináz-emelkedés és cholestasis volt észlelhető, de szülés után ez is rendeződött. Rejekciós periódust szintén nem észleltek.

Elmondható tehát, hogy májátültetés után a nők és a férfiak egyaránt alapíthatnak családot. A májgraft működése ezt nem befolyásolja és a születendő gyerekek is normálisan fejlődnek. Az immunszuppresszió káros mellékhatásait sem észlelték, ami nagyon lényeges. Természetesen májátültetés után a szülői szerep vállalását a családon kívül a kezelőorvossal, hepatológussal is meg kell beszélni.

Kóbori László dr.

Szív- és keringési betegségek

A mitralis billentyű-prolapsus előfordulása és klinikai kimenetele. Freed, L. A., Levy, D., Levine, R. A. és mtsai (Cardiology Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital; Harvard Medical School; Boston, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1–7.

A mitralis billentyű-prolapsus gyakoriságát a korábbi közlések 5–15%-ra becsülik. Megállapítható a korábbi vizsgálatok eredményeiből, hogy a mitralis billentyű-prolapsus gyakran együtt jár komoly szövődeményekkel: stroke, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség vagy a sebészi beavatkozást szükségessé tevő mitralis regurgitatio. Ugyanakkor igaz, hogy a korábbi vizsgálatok speciális, nem reprezentatív csoportok elemzésén alapultak, illetve különböző echokardiográfiai módszereket használtak.

A szerzők a Framingham-vizsgálatban részt vevő egyéneket, ezek leszármazottai, illetve a leszármazottak hozzátartozóit vizsgálták 1971–1995-ig tartó prospektív tanulmányukban. Kétdimenziós, M mód-echóval (a mitralis prolapsus kimutatásának legspecifikusabb módszere) követtek 3491 egyént (1845 nő és 1646 férfi). Megkülönböztettek ún. klasszikus mitralis prolapsust (ekkor a prolapsus > 2 mm, és a prolábó billentyűvitorla vastagsága ≥ 5 mm; nem klasszikus mitralis prolapsust (a prolapsus nagysága ilyen esetben is < 2 mm, de a vitorla vastagsága < 5 mm).

A vizsgálat eredménye szerint a vizsgálati alanyok közül 47-nek volt klaszszikus típusú, 37-nek nem klaszszikus típusú mitralis prolapsusa (összesen 84 személy a 3491-ből). A prolapsus nagysága átlagosan $3,8 \pm 1,0$ mm volt klasszikus prolapsus esetében $3,1 \pm 0,6$ mm nem klasszikus prolapsus esetén. (Akinek nem volt prolapsusa, azoknál ez az érték $-0,5$ – 2 mm). Mitralis prolapsusa kortól és nemtől függetlenül jelent meg (53% férfi, 59% nő, $P = 0,21$). A vizsgált egyének egyikénél sem fordult elő szívelégtelenség, 1 esetben jelent meg pitvarfibrilláció (1,2%), egynek volt stroke-ja (1,2%), háromnak syncopéja (3,6%). A kontrollcsoportban ezek az értékek százalékosan kifejezve: 0,7%, 1,7%, 1,5%, 3,0%. Mitralis prolapsus esetén a regurgitatio gyakoribb. A panaszok előfordulásában (mellkasi fájdalom és/vagy dyspnoe), illetve az ischaemiás szívbetegség gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A mitralis prolapsus előfordulása ebben a nem szelektált csoportban alacsonyabb volt, mint ahogy azt a korábbi vizsgálatok tükrözték (1,3, illetve 1,1%). Ugyancsak szemben a korábbiakkal, úgy tűnik, hogy a szívelégtelenség, a pitvarfibrilláció, illetve a stroke előfordulása sem gyakoribb mitralis prolapsus esetén. Nem gyakoribb a dyspnoe, illetve a mellkasi fájdalom gyakorisága sem. Ugyanakkor a mitralis prolapsus sovány egyéneknél gyakoribban fordul elő. A mitralis regurgitatio – prolapsus fennállásakor – ugyan gyakoribban fordult elő ($p < 0,001$), de közepes fokúnál nem volt súlyosabb. A szóban forgó billentyűhiba klinikai kimenetele sokkal jóindulatúbb, mint ahogy azt korábban gondolták.

Bárczi György dr.

Terápiás kérdések

Az epilepszia gyógyszeres kezelése.
Feely, M.: *BMJ*, 1999, 318, 106–109.

A szerző neurológiai gyakorlattal rendelkező klinikai farmakológusként éveket töltött egy epilepsziacentrumban. A szakirodalom áttekintése, epilepsziával foglalkozó szakemberek véleményének és saját tapasztalatainak összevetése alapján igyekezett útmutatót adni az epilepszia gyógyszeres kezeléséhez, más szakterületen dolgozó orvosok számára.

A közlemény az „evidence based medicine” elvei mellett kiemeli a klinikai tapasztalat szerepét az epilepsziás beteg legjobb gyógyszeres kezelésének megtalálásában, a terápia abszolút egyénre szabottsága miatt.

Táblázatos formában összegzi a rohamtípusokat aszerint, ahogyan a gyakorló orvos észleli azokat. Ennek alapján adja meg az „általános terápiás elveket” [partialis rohamban és másodlagosan generalizálódó partialis rohamban lehetőleg carbamazepin, alternatív szerként valproat választandó, absence-ban (petit mal), myoclonus epilepsziában főként valproat, alternatív szerként például lamotigin jön szóba]. Egy másik táblázat további, forgalomban lévő anti-epilepticumokat szerepeltet az indikáció megadása mellett azzal, hogy mely készítmény alkalmazását milyen mélységben kell ismernie az általános orvosnak.

Ezután sorra veszi az egyes gyógyszereket.

A carbamazepin esetén kiemeli a gyógyszer beállításakor az adag fokozatos emelését, a tolerálható adag meghatározásában nemcsak a megfelelő vérszint ellenőrzésének, de a klinikai kép változásának szerepét is. A mellékhatások közül kiemeli a múló kettős látást és homályos látást, amelyet kontrollált felszívódású készítmény bevezetése csökkenthet. Teratogén hatásként spina bifida fellépését is említi.

A valproat több rohamtípus esetén hatásos. Nem szükséges az adagot fokozatosan emelni. A valproat nem okoz enzimindukciót, viszont enzim-inhibitor, amelynek főként akkor van szerepe, ha a beteg egyidejűleg lamotrigint is kap. Teratogén hatása szintén ismert, ugyanakkor időskorban ajánlott szer.

A phenytoin (hidantoin) jelentős mellékhatásai, a könnyen kialakuló intoxikáció miatt kezd fokozatosan kiszorulni a gyakorlatból, noha hatékonysága nem múlja alul a korszerű készítményekét. Megfelelő időközönként vérszintellenőrzés nélkülözhetetlen. Bár ma már kevesen ajánlják a készítmény bevezetését, jelenleg is széles körben alkalmazzák, a klinikai gyakorlat alapján nem szükséges feltétlenül más készítményt adni a phenytoinra korábban jól beállított betegnek. Teratogenitással itt is számolni kell, többek között szívfejlődési zavar, száypad- és ajakhasadék fordulhat elő.

Az „új antiepilepticumok” elsősorban adjuváns készítmények, szerepet elsősorban akkor kapnak, ha más készítmény nem hoz kellő eredményt (bár a lamotrigint monoterápiaként is alkalmazzák).

A lamotigin (Lamictal) előnye, hogy széles hatásspektrumú, ugyanakkor kevés a kognitív mellékhatás, a carbamazepinnel szemben ritkább (bár alkalmanként súlyosabb) az allergiás reakció. Az adag fokozatos felépítése szükséges. A teratogenitás esélye kicsi.

A vigabatrin (Sabril) volt az „új készítmények” közül az első. Főként fiatalkori epilepsziában tartja a szerző hasznosnak. Óvatosságra int a készítmény adása során észlelt látótér-zavar.

A gabapentin a közlemény szerint valamivel kevésbé hatékony, de toxicitása is kisebb. Azoknál a betegeknel javasolják alkalmazását, akiknél a mellékhatások minimalizálása szükséges, ugyanakkor nem igénylik érélyes készítmény beállítását. A topiramát éppen az ellenkező pólus: érélyesebb de toxikusabb szer, sok beteg nem tolerálja.

A barbiturátok indikációs területe jelentősen beszűkült, ma már leginkább utolsó esélyként jönnek szóba.

A clonazepam a hetvenes években széles körben alkalmazott szer volt, ma főként alternatív kezelésként adják gyerekkori myoclonus epilepsziában.

A clobazamot általában rövid ideig adagolják: például akkor, ha a rohamok periódusokban, például menstruáció idején sűrűsödnek.

A szerző végül összegzi a kezelés során elkövethető hibákat, melyek: a rohamtípusok nem megfelelő differenciálása, az egyéni sajátságok fi-

gyelmen kívül hagyása, a kellenél alacsonyabb vagy magasabb gyógyszeradag, a mellékhatások elhanyagolása, a beteg állapotának változása esetén az újabb epileptológiai kontroll elmaradása.

[Ref.: A közlemény a szerző részéről hangsúlyozottan nem epilepsziával foglalkozó szakembereknek, nem is elsősorban neurológusoknak íródott, hanem napi munkájuk során epilepsziás betegekkel gyakran találkozók (általános) orvosok számára készült. Hazai családorvos kollégák így szintén haszonnal olvashatják a munkát, amelyet valóban nem annyira az elméletiség, inkább a gyakorlatiasság jellemmez. Amennyire kívánatos, hogy családorvos (tovább)képzésünk az epilepsziás beteg kezelésében is a modern elveket ismertesse, annyira hangsúlyozandó: az epilepsziás beteg kivizsgálása, gyógyszeres kezelésének meghatározása neurológus szakorvos feladata. Sok esetben tüneti epilepsziáról van szó, amikor a kiváltó okot kell először felderíteni, sok más központi idegrendszeri betegség mellett például daganat első tünete epilepsziás roham lehet. Tekintettel arra, hogy az epilepsziás betegek döntő többsége gondozást, komplex rehabilitációt igényel, epilepszia szakambulanciák igénybevétele jelenti a legmagasabb szintű – és kívánatos – ellátást.]

Folyovich András dr.

Új utak a non-Hodgkin-lymphomák terápiájában monoklonális antitestekkel. Buske, C. és mtsai (Med. Klinik III. Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 842.

Az elmúlt években a malignus lymphomák patogenezisének a felderítésében lényeges fejlődés mutatkozott, szemben az eredményes terápiával. A nagy malignitású lymphomákban kuratív célzatú kemoterápia után ugyan 50–60%-ban komplett remisszió jön létre (CR), de ennek ellenére a recidíva 40–60%-os és végeredményben letális kimenetelű. Igaz, hogy kis malignitású B-non-Hodgkin-lymphomákban a prognózis jobb, de az esetek túlnyomó többségében későn ismerik fel. Újabb terápiás kezdeményezés alapja mieleblatívet kemo- és radioterápiával és

ehhez társuló vér- vagy csontvelői őssejtes átültetés segítségével végzett nagy dózisu kezelés.

A B-sejtes lymphomákat B-sejtspecifikus antigének sejthártya-expressziója jellemzi, ami a monoklonális antitest-terápia (mAB) záloga. Az ellenanyagok a célantigénhez kapcsolódva hatásukat három különböző mechanizmussal fejtik ki: intrinsec citotoxikus hatás, complement közvetített citolízis és antitest közvetített cellularis citotoxikus effektus. Lényeges a célantigén lymphoma asszociált expressziója, ilyképpen a mAB-k kötődése a normális vérképző progenitorokhoz csupán minimális, amivel a nem specifikus toxicitás lényegesen csökken, hiszen nem kerül a keringésbe. A másik kritikus paraméter magának az ellenanyagoknak a szerkezete, ami megszabja klinikai hatékonyságát. Murinkiméra és humanizált antitestek formájában alkalmazhatók. Az első idegen fehérjéből áll és immunogén úton anti-egér-antitestek (HAMA) keletkezését váltja ki, ilyképpen ismételt adásakor hatástalan. Ezt ún. kimératermékekkel lehet áthidalni, ahol a murin variábilis régiót humán konstans antitest régióval kombinálják. A humanizált antitestek esetében a murin részt tovább csökkentik egészen a hipervariábilis régiókra. Ilyképpen lényegesen csökken az immunogenitás. További lényeges tényező az ellenanyagok farmakokinetikája, ahol a szerkezet méretének döntő szerepe van. Géntechnológia segítségével 25 kD molekulatömegű antitestek állíthatók elő, amelyeknek jobb a penetranciája a tumorszövetbe, és biológiailag hatékonyabbak. Jobbnak ígérkezett az ún. bispecifikus antitestek kifejlesztése. Itt két különböző antigén régió található. Az antitestek gyakran TcR/CD3-komplex és lymphoma asszociált B-sejt-antigén ellen irányulnak, aminek következtében a CD4 és CD8 poz. citotoxikus T-sejtek aktiválódnak és T-sejt közvetített specifikus tumorlízis jön létre.

Másik stratégia, mellyel a mAB-k klinikai hatékonyságát fokozni lehet, bakteriális vagy növényi toxinokhoz (immunkonjugátumok) vagy radionuklidhoz (radiokonjugátumok) történő csatolás. Ricin esetében a FAB-fragment a B-láncon kívül a toxikus A-lánchoz kapcsolódik. Radiokonjugátumok ¹³¹I és ⁹⁰Y kerültek klinikai alkalmazásra. Utóbbinak kifejezet-

tebb a maximális β -energiája, hiányzik a γ -sugárzás és rövidebb a felezési idő.

A lymphomák kezelésében a legtöbb tapasztalatot ricinnel, diphteria-toxinnal és pseudomonas-endotoxinnal szereztek, leginkább már kezelt betegekben vagy terápia-refrakter esetekben. A kevés betegben 38%-os parciális remissziót értek el, és az átlagos progressziómentes intervallum nem volt hosszabb 1,8 hónapnál. Másik vizsgálatban DAB ₄₈₆IL-2 rekombináns fúziós proteinkezelésről számoltak be; itt a diphteria-toxin helyében IL-2 található. Cutan lymphomás betegekben a komplett remisszió (CR) nagyon változó volt, de a 20 hónapot nem haladta meg, parciális remissziót (PR) pedig 3–20 hónapban értek el. Az eredményeket táblázatban összesítik, amiből az is kiderül, hogy klinikai alkalmazásukat hepatotoxicitás, thrombocytopenia és kapilláris átérésztő szindróma (capillary leak syndrome) korlátozzák. Mivel a legtöbb immunotoxin csak részben penetrál a tumormasszába, a terápiás perspektíva csak reziduális tumorsejtek esetében eredményes. Mindezt III. fázisú vizsgálatban próbálták ki 157 autológ csontvelő-átültetésben részesült betegben anti-B4-bR-kezelés után a kontrollokkal összehasonlítva (csontvelő-transzplantáció), de nem találtak különbséget a betegségmentes túlélésben. Ezek szerint az derült ki, hogy immunotoxinokkal nagyfokú specifikus aktivitást lehet elérni, amit nem specifikus toxicitás és immunogenitás behatárol. A lymphomasejtek rendkívül sugárérzékenyek és ezért radionuklidokhoz kapcsolt monoklonális antitestek célpontjai. Ablatív dózisu terápiának feltétele az őssejt-transzplantáció. Eddigi klinikai vizsgálatokból az derül ki, hogy klinikai aktivitása előzetesen kezelt vagy terápia-refrakter esetekben nagyfokú, jóllehet további vizsgálatokban kell optimális effektusát megszabni.

A legelső vizsgálatok nem konjugált antitestekkel csupán minimális klinikai aktivitást igazoltak. Ígéretesebbek voltak az ún. anti-idiotípus-antitestek: itt individuális B-sejtes-lymphoma idiotípust (Id) alkalmaztak tumor-specifikus markerként célzott antitest-terápiában. Follicularis lymphomában mindössze egy betegnél következett be CR, 50%-ban PR és a progressziómentes intervallum is rendkívül vál-

tozó volt (1–25 hónap). A terápia hátránya, hogy minden individuális B-sejtes lymphomában specifikus anti-idiotipias antitesteket kell előállítani, ami megszübbja alkalmazásukat.

Többet ígér sorozatos individuális ld-protein vakcinakezelés. Sorozatos individuális ld-protein vakcinákkal specifikus anti-ld immunválaszt kaptak és a betegek élettartama lényegesen hosszabb volt azokkal szemben, akikben ez nem jött létre. Az egyik leghatásosabb antitest-terápia NHL-kban ún. monoklonális-kiméra antitestek alkalmazása lenne. Az IDEC-C2B8 antitest tulajdonképpen kiméra CD20-ellenes antitest az egér IgG1 anti-CD20 mAB nehéz és könnyű láncának variábilis régiójából és a humán IgG1 kappa konstans régiójából. Ennek kifejezett lymphomaellenes aktivitása volt és csak enyhe toxicitása. A legtöbb klinikai vizsgálatot előrehaladott, kis malignitású lymphomákban végezték, részben refrakter vagy recidív esetekben. CR 6%, PR 42%. Az eredményes terápiát PCR-vizsgálat is megerősítette. Eddig mieloablatív kemoterápia után molekuláris remissziót *in vitro* csontvelő-purgálás és hozzá kapcsolódó autológ csontvelő-átültetés után értek el. A nem konjugált monoklonális antitest-terápia szövődésményei és mellékhatásai mérsékeltek, például nem volt több infekció. Az IDEC-C2B8 kiindulópontja volt egy kombináns kezelésnek, mégpedig az ellenanyag-terápiát konvencionális kemoterápiával kellene kombinálni. Így például CHO protokoll + IDEC-C2B8 esetében molekuláris remissziót értek el. Ezért prospektív randomizált vizsgálatokat kezdtek a német kismalignitású non-Hodgkin Lymphoma Társaság keretén belül, de most még nem lehet tudni, hogy ez mennyiben nyújtja meg a betegségmentes túlélést.

Igaz, hogy az antitest-terápia nem specifikus toxicitása, nagyfokú immunogenitása, gyorsabb *in vivo* clearance és technikai problémái következtében még a kezdeti stádiumban van, de ígéretesebb lehet a „harmadik generációjú” immunotoxinok kifejlesztésével, rekombináns DNA-technológiával. Mindezek alapján jogos a remény, hogy a közeli jövőben az antitest-terápia új távlatokat nyit meg a malignus lymphomák kezelésében, melyeknek az eredményei is jobbakké lesznek.

Bán András dr.

Tüdőgyógyászat

Állóképességi edzés hatása az izom bioenergetikájára krónikus obstruktív tüdőbetegségben. Sala, E. és mtsai (Hospital Clinic, Barcelona): *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 159, 1726.

A végtagizomzattal végzett állóképességi edzés csökkenti a terheléses dyspnoét, javítja a beteg életminőségét COPD-ban. Elég nagy intenzitású edzéstől várható az állóképesség (aerobkapacitás) javulása, míg a kisebb intenzitású tréning is emelheti a tejsavküszöböt, így csökken az azonos terhelést kiszolgáló ventiláció. A COPD-sek oxidatív enzimkapacitása alacsonyabb a normálisnál. Az edzés hatásmechanizmusa még nem eléggé ismert, ezért egy nyolchetes edzésprogram hatásait vizsgálták az aerobkapacitásra, az egyik láb oxigénfelvételére a terhelés alatt és az izom energetikai képességeire. Az átlag 64 éves, a várt FEV₁ érték 43%-át fújó, 72 Hgmm-es oxigén- és 36 Hgmm-es szén-dioxid-tenziójú betegek és azonos korú kontrollszemélyek heti 5 napon, 60 perces kerékpárterhelésen vettek részt, melynek során a bemelegítést követően a maximális watt 70–90%-ával hajtottak kétszer 20 percig, a két nagy terhelés között és utána a max. watt 40%-ával, 5–5 percig. A 8 hetes periódus első 3 hetében a 70%-os, majd hetente lehetőleg 5%-os növekedéssel a 90%-os terhelést igyekeztek elérni. A 13 beteg és a 8 kontrollszemély izomanyagcseréjét mágneses rezonancia vizsgálattal követték kétperces, egyre nagyobb terhelések kapcsán, a vádlival kifejtett izommunka során. Az egészséges maximális oxigénfelvételt spiroergometriás berendezéssel, az egy alsó végtag oxigénigényét artériás és vénás katéterezés útján mérték.

Mind a COPD-sek, mind a kontrollok aerobkapacitása nőtt, a vena femoralis tejsavszintje csökkent az azonos terhelésen az edzésperiódus után. Csak a kontrollszemélyeknél nőtt a maximális percventiláció és az artériás oxigénkínálat. Markáns különbség volt a COPD-sek izomanyagcseréjében az edzésperiódus előtt: a kreatin-foszfát-szint helyreállításának a félideje sokkal hosszabb volt, mint a kontrolloké (50, illetve 34 s). Az edzés ezt a normálok szintjére hozta, a normál kontrolloké nem rö-

vidült. A növekvő intenzitású terhelés során a szervesen foszfor az edzett állapotban sokkal kevésbé nőtt, így a Pi/PCr arány, például a 27 wattos terhelés alatt 2,8-ról 1,3-ra csökkent edzettebbé válva s az izom-pH (számított érték) megnőtt 6,83-ról 6,98-ra. A kontrollszemélyek ilyen javulása csak a legnagyobb terhelési lépcső alatt vált szembetűnővé.

A COPD-sek edzése a legjelentősebb edzészhatásokat az izomsejt anyagcseréjének javulásában hozta.

Apor Péter dr.

A kinetikus terápia kombinálása a perkusszióval a súlyos beteg atelektasiájának megoldásában. Raoof, S. és mtsai (State Univ. of New York at Stony Brook): *Chest*, 1999, 115, 1658.

A „kinetikus terápia” egy, a hossz-tengelyében lassan forgó ágy, amely jobbra-balra 45 fokban változtatja a beteg oldalfekvését.

A súlyos beteg tartós háton fekvése teljesen afiziológiás: normálisan alvás közben is mintegy 11 percenként változtatjuk a testhelyzetet (Paraplegia, 1978–1979, 16, 383–389.), ezt a kétóránként – szokásos ápolási rutin-ként elvégzett – átfektetés nem pótolja. A tartós akinesis következményei a nosocomialis pneumonia, thromboembolia, a cardiovascularis rendszer, a vesék funkcióromlása és igen gyakran a tüdő atelektasiája, főleg a bal alsó lebeny. Ennek megelőzésére a váladékszívás (ez főleg a mechanikusan lélegzett betegen eredményes), a perkusszió, a spirometria ismételt kivitelezése terápiás céllal, az intermittáló pozitív nyomásos lélegeztetés a spontán légző betegen. Az atelektasia megoldásában gyakran szükség van a bronchoszkópiás leszívásra is.

Az 1000 ágyas geriátriai centrumhoz tartozó intenzív részleg és légzőgépes egység növéréllátottsága (egy nővérre 7–10 beteg jut) nem teszi lehetővé a gyakori manuális helyzetváltoztatást, ezért is gondoltak a fenti fizioterápiás eljárások kombinálására.

A perkusszió automatikusan, minden négy órában 20 percig történt, a 45 fokos oldalfekvés pozícióban, 9 ütés/s frekvenciával. A kinetikus ágy (Triadyne Kinetic Therapy System: Kinetic Concepts Inc., San Antonio,

TX) 5-5 percig tartotta a beteget oldal-, illetve neutrális helyzetben.

A 24 atelectasiás beteg maximum két hétig volt ápolt, ezalatt hetük-nél manuális testhelyzetváltoztatás és manuális perkusszió történt, 17 betegnél pedig a kinetikus ágy és a gépi perkusszió terápia folyt. Az atelectasia a „klasszikusan” kezelt 7 betegből egynél, míg a kombináltan kezelt 17-ből 14-nél szűnt meg. Ezzel együtt a tartós oxigénkezelés és a bronchologiai beavatkozás igénye is jelentősen kisebb volt a kombináltan kezelteknél.

Apor Péter dr.

Spontán lefolyás egy kétoldali sarcoid-granulomatosisnál. Kirsten, D. és mtsai (Zentrum f. Pneumologie u. Thoraxchirurgie, Krankenhaus Großhansdorf): Pneumologie, 1999, 53, 207-209.

Sarcoid granulománál szabály, hogy a kórimét klinikai szerológiai és patológiai anatómiai leletek összesítésével állítsák fel, ahogy ez a szerzők által bemutatott alábbi esetben történt.

A közleményben ismertetett betegséget először 1973-ban 11 eset kapcsán Liebow írta le, hisztopatológiai kritériumok alapján „pulmonaris angiitis és granulomatosis”-nak értékelve. Nem tisztázott, hogy sarcoid granulomatosis, a sarcoidosis egy különleges formájáról, vagy a necrotizáló angiitis, például az M. Wegener egy különleges formájáról van-e szó. A két diagnózis elkülönítése fontos és klinikailag mindig elhatárolható.

Az irodalomban hozzátétőleg 100 esetet közöltek, nemek között egyenlő arányban, minden életkorban előfordul. Általában tünetmentesen, véletlen tüdő-röntgen alapján kerül kerekárnyékok formájában felismerésre. Többször akut és szubakut tünetcsoporttal pneumoniát utánozva jelentkezik. Pleuralis góccok is előfordulnak, amelyek CT-vel felismerhetők és torakoszkópiával diagnosztizálhatók. Funkcionális eltérés csak kivételesen fordul elő. Az alább ismertetett nekrotizáló sarcoid granuloma (NSG)-ban extrapulmonalis elváltozás ritkán van, ebből következően önálló kórképnek tartható, amely szövettanilag leginkább sarcoidosishoz hasonlít. A hiányzó nekrozis és az érelzáródás hiánya a kicsiny gyulladáshoz hasonlóan nem szól NSG kóriméje ellen. A na-

gyobb tüdőérintettség érelzáródással és nekrozissal jár. Az NSG-t a sarcoidosistól a hilusi nyirokcsomó és egyéb szervi részvételek hiánya, tbc-től a saválló pálca hiánya és a PCR-vizsgálattal mycobacterialis génszekvencia negativitása, gombás fertőzéstől a speciális festéssel való kimutathatóság hiánya különíti el, Wegener-granulomatosisától a hiányzó nekrotizáló érelváltozás sűrű tömör granulocytás infiltrációval, hiányzó szövetelhalások és a hiányzó spontán regresszió.

Az NSG prognózisa jó, kortizonra jó terápiás választ mutat, és spontán regresszióra hajlamos. Reszekció és kortizon után 10-20% recidíva fordulhat elő.

23 éves lakatos betegsége 1996-ban lázzal (T: 39,8 °C), köhögéssel, légszessel összefüggő mellkasi fájdalommal kezdődött, amelyhez súlyvesztés, teljesítménycsökkenés, gyors kifáradás társult. Mellkas-röntgenen kétoldali kerek tüdőinfiltrátumok voltak. Antibiotikus kezelésre (cephalosporin) klinikailag javult, láztalanodott, a radiológiai kép azonban változatlan maradt. Atípusos tbc gyanújával utalták klinikájukra.

Anamnézisében öt éve chr. sinusitis miatt orrüreg-operáció és vizes rhinitis szerepelt, elvégzett orrnyálkahártya-biopszia nem specifikus gyulladást mutatott. Felvételkor készített mellkas-röntgenen a tüdőparenchymában többszörös kétoldali 4×3,5 cm nagyságú, élesen el nem határolt kerek infiltrátumok voltak láthatók. Laborvizsgálatok: CRP: 18,5 mg/dl, leukocytaszám: 10,6/nl (10% relatív lymphopenia), CE: 17,7 (8-28), pANCA: negatív, cANCA: negatív. Tüdőfunkció: spirometria, test-pletizmográfia, diffúziós kapacitás, vérgáz, ergometria eltérés nélkül volt. Bronchoszkópia makroszkóposan jelentős kétoldali nyálkahártyaduzzanattal okozott beszűkült szájadékok mellett hiperszekréciót mutatott, granulomatosis nélkül. Bronchoalveolaris lavage a középső lebenyből: összes sejtszám: $4,6 \times 10^6$, alveolaris macrophag 81%, lymphocyt 17%, neutrophil 1%, eosinophil 1%, mastocyt 1%, CD₄/CD₈ hányados: 1,48. Alsólebeny-carinából vett nyálkahártya-biopszia egyetlen epitheloid sejtből álló granulomát mutatott, több sokmagvú Langhans típusú óriássejttel.

Diagnosztikus tüdőbiopszia bal anterior minithoracotomiából mak-

roszkóposan különböző nagyságú tömött góccokból egy 2×1 cm nagyságú, élesen el nem határolt, piszkossárgás, barna kinézetű gócot ékreszekcióval eltávolítottak szövettani vizsgálatra. Hisztológia sűrűn egymás mellé helyezett epitheloid és óriássejtes granulomákat mutatott, amelyek a környezetben lévő pulmonalis erekkel voltak átszőve. Ziehl-Neelsen-festés negatív.

A klinikai lefolyás és a leletek öszszövetésével a kórisme NSG-nek felelt meg. A beteg a műtét után jól volt. Háromhónapos kontrollvizsgálatnál a mellkas-röntgen a kétoldali góccok kifejezett spontán regresszióját mutatta, jó közérzet és 7 kg súlygyarapodás mellett. Tizenkét hónap után teljes felszívódást észleltek.

Differenciáldiagnózisnál M. Wegener, bilaterális pneumonia, tbc, sarcoidosis lehetősége jött szóba. M. Wegener-t a negatív cANCA, tbc-t a mycobacterium hiánya, bilaterális penumoniát az antibiotikus kezelés ellenére sem mutatkozó radiológiai javulás elmaradása és a Legionella, Chlamydia, Mycoplasma szerológiai negativitás zárta ki. A klinikai tünetek alapján sarcoidosis nem merült fel, mert a bilaterális és mediastinalis adenopathia hiányzott és az ACE normális volt. Bronchoszkópia az epitheloid granulomát egyéb tünet nélkül igazolta. A BAL csak kisfokú lymphocytosist adott, a normális T₄/T₈ hányados nem utalt akut sarcoidosusra. A végleges kórimét nyílt tüdőbiopszia után állították fel. Hisztológiailag a tüdőparenchymában számos confláló, nem kötőszövettel beágyazott epitheloid sejtes granulomát láttak, többszörös sokmagvú, részben bizarr óriássejtekkel. Centrális nekrozisra semmi bizonyíték nem volt. A granulomák között sűrű, tömött, kereksejtes infiltrátumok, az artériák és vénák hosszában részben az elasztikus rostok pusztításával granulomák és többmagvú óriássejtek. A bronchus nyálkahártyájában is többmagvú óriássejtes granulomák voltak, érfalnekrozis és eosinophilia nélkül. Saválló pálca Ziehl-Neelsen-festéssel, gombaspóra és fonal PAS-festéssel nem volt kimutatható és nem volt polimeráz láncreakcióval mycobacterium-szekvens.

Prugberger Emil dr.

BESZÁMOLÓK

Hypertonia kezelése – újabb ajánlások és klinikai bizonyítékok

Továbbképző Szimpózium
1999. szeptember 17.

A Pfizer Kft., az idén 150 éves Pfizer gyógyszergyár magyarországi leányvállalata, egész napos szakmai programot rendezett, amelynek kiemelkedő eseménye volt a világ legelismertebb kardiológia professzorának *Norman M. Kaplan* látogatása, aki a korunk egyik népbetegségének számító magas vérnyomás kezelésének újdonságairól és az új klinikai vizsgálatok eredményeiről számolt be. A magas vérnyomás egyike a legelterjedtebb népbetegségnek, hiszen a magyar felnőtt lakosság 20–25%-át, tehát több mint kétfélmillió embert érint. A 60 év feletti korosztályban az arány még nagyobb, a férfiak 40–50%-ának, a nők 60–70%-ának magas a vérnyomása. *Kaplan* professzor a Texas Southwestern University egyetemi tanára, emellett a Magas Vérnyomás Kutatási Tanácsának, valamint az Epidemiológiai és Endokrinológiai Egyesületének tagja, ezen felül számos nemzetközileg ismert szakkönyv szerzője. Kiemelkedő szerepet játszik a magas vérnyomás kezelésére vonatkozó nemzetközi ajánlások kialakításában is.

A szeptember 17-i program két részből állt. Dél előtt egy szűkebb körű beszélgetésre került sor, amelyen név magyar szaktekintélyek és *Kaplan* professzor a vérnyomás kezelésére vonatkozó legújabb ajánlásokról osztották meg véleményüket, délután pedig szimpózium került megrendezésre. A szimpóziumot megelőző sajtótájékoztatót *Raj Airej* (Pharma Division manager) nyitotta meg, röviden ismertette a Pfizer cég történetét. *Hernádi Zsuzsa dr.* orvosigazgató a cég eddig elért sikereit mutatta be. A Pfizer gyógyszergyár bevételeinek közel 20%-át fordítja új termékek kifejlesztésére. A múlt század második felében a cég legfontosabb terméke a citromsav, a második világháború alatt a penicillin volt. További jelentős áttörést jelentettek a gombaellenes hatású vagy a depresszió kezelését lehetővé tevő gyógyszerek kifejlesztése. A cardiovascularis megbetegedések területén a két vérnyomáscsökkentő,

az amlodipin és a doxazosin említendő. A magas vérnyomás kezelésére szolgáló, világszerte amlodipin hatékonyságát és biztonságosságát 740 klinikai vizsgálat, több mint 30 000 beteg bevonásával szerzett tapasztalat igazolja. A doxazosin, melyről szintén több millió kezelt betegre vonatkozó adat áll rendelkezésre, vérnyomáscsökkentésen túl a másik jelentős rizikófaktorra, a vérsírokra is kedvező hatást gyakorol. Mindkét szer szerepel a világ legnagyobb klinikai vizsgálatában, amely 40 000 beteg bevonásával történik és a leghosszabb ideig tartó vizsgálat. Az új termékek közül kiemelkedik az erektilis diszfunkció kezelésére szolgáló gyógyszer, a sildenafil, és terápiás áttörést jelent az Alzheimer-kór kezelésére alkalmas szer is. *Farsang Csaba dr.* a Magyar Hypertonia Társaság elnöke és *Norman M. Kaplan* kiemelték a magasvérnyomás-betegség prevenciójának jelentőségét, aláhúzták a kockázati tényezők (elhízás, fizikai inaktivitás, magas sófogyasztás, stressz) szerepét. *Kaplan* professzor szerint cél az, hogy minden háztartásban legyen automata vérnyomásmérő, és havonkénti rendszerességgel történjen meg a vérnyomás mérése. A szimpóziumon neves előadók közreműködésével: *Norman M. Kaplan dr.*, *Farsang Csaba dr.*, *de Châtel Rudolf dr.*, *Jánosi András dr.*, *Alföldi Sándor dr.*, *Pados Gyula dr.*, *Kékes Endre dr.* hallhattunk a hypertonia és az ischaemiás szívbetegség összefüggéseiről, a célvérnyomás elérésének jelentőségéről, a metabolikus rizikófaktorokkal társult hypertonia kezeléséről, valamint a Hypertonia Regiszter program is bemutatásra került. A rendezvényt a Magyar Hypertonia Társaság továbbképző rendezvényének tekintette.

Hagymási Krisztina dr.

Focus Night and Day – Kontaktlencse éjjel-nappal

Az intenzív kutatások eredményeként a CIBA VISION kutatóinak sikerült egy új, a tökéletes látást biztosító egy hónapon keresztül éjjel-nappal hordható kontaktlencsét készíteniük. A kutatások Németországban és az USA-ban folytak. Ez a termék több, mint kilenc évig tartó kutatás eredményeként valósult meg. A fluoro szilikon alapú lágy lencse abban tér el elődeitől, hogy oxigénáteresztő képessége 175 DK/T, míg a hagyományos lencsék csupán 10–40 DK/T értékűek. Az alvás alatti DK/T érték 125, így lehetővé válik a lencse folyamatos viselése.

A klinikai kipróbálások alapján az új lencse nem okozott allergiás tüneteket. Az esetlegesen fellépő panaszok a helytelen használatból fakadtak. A lencse használatára ugyanazok a körülmények érvényesek, mint általában a többi lencsére, tehát ellenjavallt „száraz szem” esetén, valamint a szem bármely egyéb betegségében, amelyben kontaktlencse viselése nem kívánatos. A night and day lencse használata hasonlóan más típusú lencsékhez nem javasolt olyan foglalkozások, sportok esetén, ahol a szem fokozott fertőzésnek van kitéve. A night and day lencsék egy hónapos használat után cserélendők, mert a szem könnyrétege már nem képes eltávolítani a szem természetes szennyeződését. A lencsék egy hónapon belül többször is eltávolíthatók és hagyományos tisztítószerekkel kezelhetők, ha viselője szennyezettnek érzi, azonban nem tanácsolják, mert a lencse sérülhet. A fél éve kapható lencsék a világ 16 országában forgalmazzák. Magyarországi kipróbálását Szegeden a Szemészeti Klinikán végezték, ahol 17 és 30 év közötti olyan pácienseket vettek be a vizsgálatba, akiknek már volt kontaktlencséjük, így a régi és az új lencsék közötti különbséget meg tudták határozni. A szubjektív vélemény mellett szemészeti kontrollvizsgálatokat (cornea topográfia), mikrobiológiai vizsgálatokat, valamint a használt lencsék felületének korszerű optikai vizsgálatát is elvégezték.

Az eddigi tapasztalat azt mutatja, hogy a páciensek szívesen viselik az új, éjjel-nappal hordható lencsét. A lencse jelenlegi dioptria-tartománya mínusz 1-től mínusz 5-ig negyedeként emelkedik, valamint kapható mínusz 5,5 és 6-os dioptriájú lencse is. A lencsék egyféle bázisgörbülettel (8,6) készülnek, de tervezik nagyobb bázisgörbületű lencsék gyártását is. A FOCUS Night and Day lencsék hazai forgalmazást *Hatvani István dr.* a Szemészeti Szakmai Kollégium elnöke és *Végh Mihály dr.* a Magyar Szemorvosok és Optometristák Kontaktológusok Társaságának elnöke szakmai támogatásával biztosítja.

Blázovics Anna dr.

HÍREK

A Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórházának (Szentes) Tudományos Bizottsága, az I. Belgyógyászat, valamint a Richter Gedeon Rt. szervezésében 1999. november 18-án délelőtt 18.00 órakor tudományos ülést szervez a szentesi kórház ebédlőjében.

Üléselnök: Dr. Kovács Ágnes

1. Dr. Renczes Gábor (HIETE I. Belgyógyászat): Klinikai vizsgálatok a vizsgáló szemszögéből

2. Dr. Vári Hedwig (Richter Gedeon Rt. Monitor Csoport): Klinikai vizsgálatok monitorozása

3. Dr. Pazonyi Ilona (Richter Gedeon Rt. Statisztikai Csoport): A statisztika-biostatistika szerepe az orvosi kutatómunkában. Rövid áttekintés

4. Dr. Szekeres András (Richter Gedeon Rt. Minőségirányítási Igazgatóság GCP-MBE): Klinikai vizsgálatok ICH-GCP szerinti auditálása

Meghívó

„Quo vadis gyermekorvosi alapellátás?” a Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete 1999. november 26-27-én V. szakmapolitikai konferenciáját rendezi Budapesten, a FLAMENCO szállodában (113 Budapest, Tas vezér u. 7.)

Szakmai információ:

dr. Kádár Ferenc, dr. Kálmán Mihály, dr. Dolowschiák Annamária, dr. Póta György HGYE: 1136 Budapest, Tátra u. 48-52.

Tel./fax: 3300-900,

E-mail: hgye@mail.datanet.hu

A konferencia szervezője Palánta Bt., Török Katalin, 1136 Budapest, Tátra u. 3.

Tel./fax: 3205-399,

E-mail: palanta@mail.datanet.hu

Toshiba ultrahangkészülék, 3.5 Mhz-es lineáris fejjel eladó. Tel./fax: 370-0118, dr. Kiss Gabriella.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000 Ft). Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziókat. (1) 256-7076, (20) 9686-373, (1) 418-0270, (20) 9524-536

A Szent János Kórház Tudományos Bizottsága, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Ultrahang Társaság tudományos ülést rendez „Gyulladásos bélbetegség: Szövődmények, differenciáldiagnosztika esetbemutatók tükrében” címmel.

Időpont: 1999. december 2., csütörtök 15 óra.

Helyszín: Szent János Kórház nagy előadóterem (Budapest XII., Diós árok 1.)

Üléselnök: dr. Székely György, dr. Winkler Gábor. Meghívott referens: dr. Nagy Ferenc.

Az ülést követően fogadás és a Gasztroenterológiai Ambulancia megtekintése.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Fővárosi Madarász utcai Gyermekkórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet röntgen-szakorvos számára UH képzettséggel.

Kiemelt bérezés. Nyugdíjas, esetleg részállásban történő alkalmazása is lehetséges. A pályázatokat kérjük dr. Ujváry Marianna röntgen osztályvezető főorvos 1131 Budapest, Madarász u. 22-24. sz. címére megküldeni.

A Zirc Városi Erzsébet Kórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet a Szülészeti Osztályán megüresedett segédorvosi állásra. Az állás azonnal betölthető.

Pályázatot a kórház orvos igazgatójához kell benyújtani.

A Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórháza főigazgatója (2026 Visegrád, Gizella-telep) pályázatot hirdet rehabilitációs osztályaira belgyógyász szakorvos (gastroenterológiai vagy geriátriai érdeklődésűeknek) és reumatológus szakorvos állások betöltésére.

A pályázatokat (végzettséget igazoló oklevelek másolatával és szakmai önéletrajzzal felszerelve) kérjük dr. Radnai Zoltán főigazgatóhoz az intézet címére küldeni. Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakáslehetőség is számításba jöhet, ill. munkába járáshoz Budapestről intézeti mikrobuszjárat biztosított. Telefon: 06-26/397-012

Autizmus Alapítvány és Kutatócsoport (Budapest) speciális Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai ambulanciája orvost keres: gyermek-pszichiáter, pszichiáter, gyermekneurológus, esetleg gyermekgyógyász

szakvizsgával vagy szakvizsga előtt közvetlenül. Angol nyelvtudás feltétel.

Jelentkezés részletes szakmai önéletrajzzal, tapasztalat részletezésével, levélben.

Cím: Autizmus Alapítvány és Kutatócsoport, 1430 Budapest, Pf. 14. Bérezés megegyezés szerint.

Belvárosi Gyógycentrum kórházi vagy rendelőintézeti (lehetőleg reumatológus, belgyógyász vagy neurológus) szakorvosok együttműködését keresi megállapodás szerint. Érdeklődni a 06-20/9237-226 telefonszámon.

Az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet igazgató főorvosa pályázatot hirdet a Mikrobiológiai (Bakteriológiai) Diagnosztikai Laboratórium osztályvezetői állására.

Illetmény: Kjt. szerint.

Az állás azonnal betölthető.

Jelentkezés: Prof. Dr. Horváth Attila igazgató főorvos, tel.: 266-0471.

Cím: 1085 Budapest, Mária u. 41.

A CHINOIN Rt. Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja, orvos és közgazdász végzettségű gyógyszer-közgazdász keres. Feladatok: epidemiológiai és gazdasági jellegű információ biztosítása az optimális ár és pozicionálás kialakítása céljából.

Elvárások: egészségügy (lehetőleg kórház) területén szerzett tapasztalat, tárgyalóképes angolnyelv-tudás, kiváló kommunikációs készség és számítógép-ismeret.

Fényképpel ellátott önéletrajzát küldje a következő címre: Chinoin Rt. Humán erőforrás 1045 Budapest, Tó u. 1-5. Érdeklődni a 3692-853-as telefonszámon Szanyi Erzsébetnél lehet.

Az Országos Orvosszakértői Intézet főigazgatója felvettelt hirdet ellenőrző főorvosi munkakörbe Budapesti, Miskolci, Debreceni, Szegedi, Pécsi és Győri igazgatósági telephelyekre.

Feltétel: szakvizsgával azonos klinikai orvosi gyakorlat.

Az állások azonnal betölthetők.

Kinevezés és illetmény a Ktv. szerint.

Jelentkezéseket írásban, a 1081 Bp., Fiumei út 19/a, dr. Kiss József főigazgató főorvosnak címezve lehet benyújtani.

Tájékoztatást ad dr. Ajtay András főosztályvezető a 333-8589-es telefonon.

Az Országos Orvosszakértői Intézet főigazgatója felvettelt hirdet ügyvitelszervező munkakörbe Budapesti, Miskolci, Debreceni, Szegedi, Pécsi és Győri igazgatósági telephelyre.

Feltételek: Egészségügyi Főiskolai vagy Társadalombiztosítási Főiskolai vagy más rendszerszervezői főiskolai és informatikai képzés, ill. gyakorlat.

Kinevezés és illetmény a Ktv. szerint.

Jelentkezéseket írásban, a 1081 Bp., Fiumei út 19/a, dr. Kiss József főigazgató főorvosnak címezve lehet benyújtani.

Tájékoztatást ad dr. Ajtay András főosztályvezető a 333-8589-es telefonon.

Az ORFI Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztálya belgyógyászati szakvizsgával rendelkező munkatársat keres felvételre.

A gasztroenterológia iránt érdeklődő, nyelvtudással rendelkező jelentkezők előnyben részesülnek.

A meghirdetett állással kapcsolatosan érdeklődni lehet prof. dr. Nemesánszky Elemér osztályvezető főorvosnál. (Tel.: 212-4000). A pályázatokat 30 napon belül dr. Bálint Géza főigazgatónak kell benyújtani.

(ORFI Igazgatóság, 1025 Budapest, Frankel Leó u. 25.)

A Fővárosi Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet a *III. Belgyógyászati Osztályra*, szakorvosi munkakörbe, határozatlan időre. Több éves gyakorlattal rendelkező ségedorvos is pályázhat.

A pályázatokat az intézmény címére (1096 Budapest IX., Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

Az Orvosi Hetilap 1999, 140, 2272. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (XCI. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

Egyéni szakorvostovábbképzés Németországban minden szakterületen

EUROMED CONSULT 1537 Budapest, Pf.: 453/211. Telefon/fax: (1) 333-4003, 06 (30) 982-7647

Rodé Magdolna:

Gyermekkori fog-és szájbetegségek

A könyv tömören összefoglalja az ajak, az íny, a fogak, a nyelv és a nyálkahártyák betegségeit, a fogfejlődés, fogzás, fogváltás, fogszabályozás, valamint a fogszuvasodás és a fogágybetegségek kérdésköreit.

Ár: 1690,- Ft

Hervei Sarolta: Neonatalis icterus

A szerző összefoglalja mindazt a tudást, amit a bilirubin élettani szerepéről, a magicterusról, a haemolitikus betegség megelőzéséről, kezeléséről, a vércsoportszerológia új módszereiről, az újszülöttkori icterusszal jelentkező foetopathiák diagnosztikus lehetőségeiről tudni kell.

Ár: 1290,- Ft

A kötetek kaphatók a kiadó boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt és az orvosi könyvesboltokban.

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt. (nyitva hétfőtől csütörtökig 9 és 17 óra között, pénteken 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

Megrendelőlap

(OH 99/46.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az alábbi könyveket:

Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek példányban, 1690,- Ft/pld. áron,

Hervei: Neonatalis icterus példányban 1290,- Ft/pld. áron,

A megrendelő neve:

Címe:

Szállítási cím:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a felmerülő postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilapnak előfizetője vagyok, ezért 1999-ben történő vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Sinecod[®]

S I N E C O D E I N O
Butamiratum dihydrogen-citricum

TABLETTA, CSEPP, SZIRUP



Már két hónapos kortól!

→ Kínzó,
éjszakai
köhögések

→ Improduktív
száraz
ingerköhögés

→ Bronchoszkópiánál,
pre- és
posztoperatív
köhögés
csillapítására

*Vannak pillanatok
amikor igazán hatékony
köhögéscsillapítóra van szükség.*

 NOVARTIS

Novartis Hungária Kft. • Consumer Health
1125 Budapest, Szilágyi E. fasor 22/a. • Tel: 275-2460
Bővebb információ az alkalmazási előíratban található.

HARTMANN



Gyengéden gyógyít,



kérdezze a HARTMANN-t!

Gyógyulás - sebellátás

A krónikus sebek ellátásában rendkívül hathatós segítséget nyújtanak a Hartmann sebfelek és kötszerek. A termékek precizitása, emberközelisége 180 év tapasztalatát tükrözi vissza.

A HARTMANN cég számára rendkívül fontos, hogy az Ön munkája minél könnyebbé, minél eredményesebbé váljon. Modern sebfeleket a lehető legnagyobb körültekintéssel fejlesztette ki. Fejlesztéskor nem csak a gyógyítás legcélszerűbb módjait kutatta, hanem a fájdalommentes eltávolítás módszereit is alkalmazta.

GRASSOLIND neutral

Laza, hálós szerkezetű mull lapra felvitt semleges, hatóanyagmentes kenőcsréteg. A hálós szerkezet előnye: a seb ventilációja biztosított, a szekréta szabadon távozhat. A semleges krém védi a sebet a kiszáradástól, nem ragad a sebbe, fájdalom nélkül eltávolítható, nem szakítja fel a friss epithelt.

Mivel semleges, nem irritálja a sebet vagy a bőrt, és az orvos antibiotikumot is adhat hozzá. A nehezen gyógyuló, mély, roncsolt sebekenél a sebte tamponálhatjuk.

Felhasználás: Égés, forrázás, bőrátültetés, plasztikai sebészet, körömextrakció, fimózis műtét után. A sebgyógyulás mindhárom fázisában használható. A Grassolind fölé száraz fedőkötés helyezhető.

OEP által támogatott termék, receptre felírható.

HARTMANN segít gyógyítani.

HARTMANN-RICO HUNGÁRIA KFT.

H-1138 Budapest, Váci út 141. Tel.: 451-6000
Kérje egészségügyi szaktanácsadónk segítségét!



SZAKSZ

További információt kérek.

Név:

Cím:

Orvosi Hettlap

Orvosi Hetilap

295 Ft

47

99

Hyperkalaemiák

Radó János dr., Haris Ágnes dr.

2611

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Posztoperatív sugárkezelés okozta mellékhatások radiológiai követése emlőmegtartó műtét után: az emlő MR-vizsgálatának értéke

Polgár Csaba dr., Forrai Gábor dr., Szabó Éva dr., Riedl Erika dr.,
Fodor János dr., Fornet Béla dr., Németh György dr.

2619

Tünetmentes peteúrfertőződés kapcsolata a szüléskimenetellel

Horváth Boldizsár dr., Kneffel Pál dr., Grasselly Magdolna dr.,
Csanaky György dr., Lakatos Ferenc dr.

2627

ÁTTEKINTŐ TANULMÁNY

A hosszú QT-szindróma molekuláris genetikája: klinikai vonatkozások

Sepp Róbert dr., Csanády Miklós dr.

2633

RITKA KÓRKÉPEK

Légzési elégtelenség és terhesség cisztás fibrosisban

Csiszér Eszter dr., Hajdu Krisztina dr.

2639

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2643

BESZÁMOLÓK

2663

KÖNYVISMERTETÉSEK

2665

MEGJELENT

2666

GYÓGYSZERHÍRADÓ

2669

HÍREK

2672

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

2672



Springer

Markusovszky Alapítvány





200 mg amiodaronum chloratum tablettánként (30 db),
150 mg amiodaronum chloratum injekciónként (6 ampulla)

Adagolás *Tabletta:* Kezdő adag: 600 mg/nap (3 tableta) 8-10 napon át. Fenntartó adag: 100-400 mg/nap.

Iv. infúzió: Telítő adag: 5 mg/ttkg 250 ml 5%-os glükóz infúzióban. Fenntartó kezelés: 10-20 mg/ttkg/24 óra 250 ml 5%-os glükóz infúzióban. Maximális napi adag: 1200 mg. Az alkalmazási előírás teljes szövegét a "Vademecum" című kiadvány tartalmazza.

CORDARONE®

tabletta és injekció

A legjobb ütemben

Bővíti a ritmuszavarok kezelésének lehetőségeit:

- Arrhythmia-védelem 24 órán keresztül.
- Hatásos más gyógyszerekre rezisztens arrhythmikiákban is.
 - Adható egyidejűleg fennálló angina pectoris, vagy súlyos koszorúér-elégtelenség esetén, mivel antianginás és antiischaemiás hatással is rendelkezik.
- **Társadalombiztosítási támogatás: 90%.**

Hungarian Medical Journal

November 21., 1999. Volume 140. No. 47.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Hyperkalaemias

Radó, J., Haris, Á. 2611

CLINICAL STUDIES

Radiological follow-up of side effects of postoperative radiotherapy after breast conserving surgery: the value of breast MR-imaging

Polgár, Cs., Forrai, G., Szabó, É., Riedl, E., Fodor, J., Fernet, B., Németh, Gy. 2619

Silent amniotic infection related to pregnancy outcome

Horváth, B., Kneffel, P., Grasselly, M., Csanaky, Gy., Lakatos, F. 2627

REVIEW PAPER

Clinical and molecular genetics of the long QT syndrome

Sepp, R., Csanády, M. 2633

RARITIES

Respiratory insufficiency and pregnancy in cystic fibrosis

Csiszér, E., Hajdu, K. 2639

FROM THE LITERATURE 2643

CONGRESS REPORTS 2663

BOOK REVIEWS 2665

PUBLISHED PAPERS 2666

DRUG NEWS 2669

NEWS 2672

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,
félévre 6375,- Ft,
negyedévre 3190,- Ft.
Egyes szám ára 295,- Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 47. szám - 1999. november 21.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította - Established by

MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő - Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes - Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság - Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak - Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők - Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáne dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület - Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sóttonyi Péter dr.

Elnök - President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levél cím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levél cím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5988

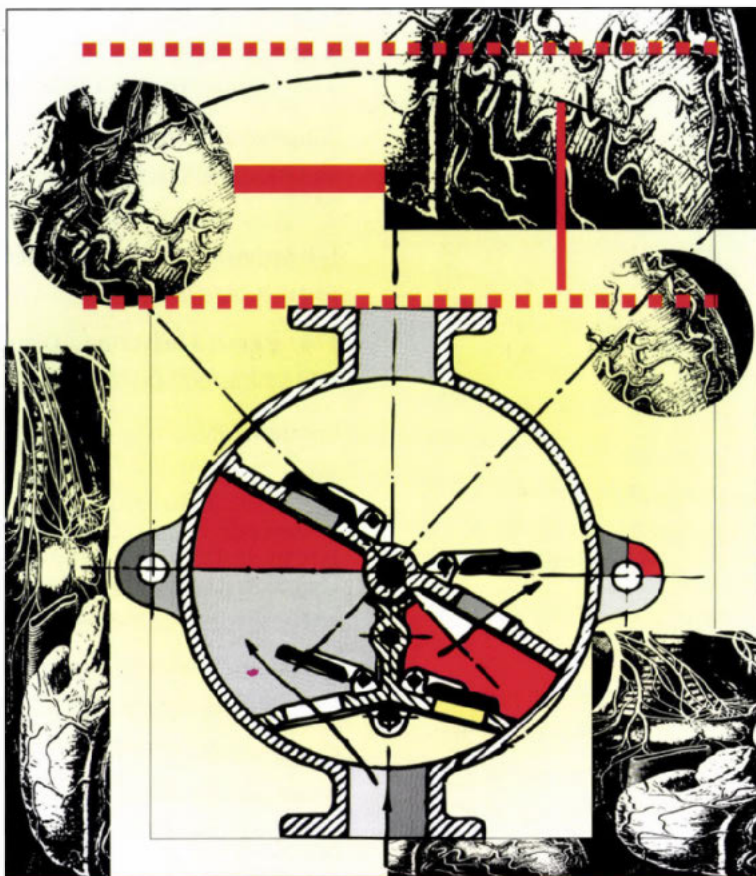
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



LISOPRESS®

lisinopril 5 mg, 10 mg, 20 mg tableta



HA MAGASAN VAN A MÉRCE...

**Nem-prodrug típusú ACE-gátló,
a szervezetben nem metabolizálódik.
Hatékony vérnyomáscsökkentés
napi egyszeri adagolással.
Egyénre szabott terápiás lehetőség.
Megfizethető ár!**

**A 10 mg-os és a 20 mg-os tableta
közgyógyellátottaknak térítésmentes!**



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Hyperkalaemiák

Radó János dr. és Haris Ágnes dr.

Uzsoki utcai Kórház, Budapest, Nephrologia-Hypertonia Osztály (osztályvezető főorvos: Radó János dr.)*
Szent István Kórház, Budapest, II. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Vörös Péter dr.)

A hyperkalaemia gyakori elektrolitzavar, új ismeretek és gyakorlati tennivalók kapcsolódnak hozzá. A „külső mérleg” (kálium-[K] bevitel és kiadás) és/vagy a „belső mérleg” (a K megoszlása az extracelluláris és intracelluláris térben) rendellenessége okozhatja. Kialakulásában szerepet játszanak fizikai tényezők: a függőleges testhelyzet, fizikai aktivitás és a hyperosmolalitás. A K-anyagcsere hormonális szabályozásában elsősorban a béta-adrenergias vegyületeknek, inzulinak és aldosteronnak van jelentősége; az előbbi kettőnek főként a belső mérleg egyensúlyban való tartásában. Hyperkalaemia különösen gyakran fordul elő vesebetegekben (akut és krónikus veseelégtelenségben és főként dializáltakban), cukorbetegségben, mellékvesekéreg-elégtelenségben (Addison-kórban, szelektív hypoaldosteronismusban és pseudohypoaldosteronismusokban), renalis tubularis acidosisban, valamint különböző gyógyszerek (ACE-gátlók, angiotensin receptor antagonisták, béta-blokkolók, káliummegtakarító diuretikumok, NSAID, anti-koaguláns etc. vegyületek) hatására. A hyperkalaemia keletkezésében nagy jelentőségűek a betegség és gyógyszer, valamint a gyógyszer és hormon interakciói. Hyperkalaemia szempontjából különösen veszélyes lehet a farmakológias hypoaldosteronismusban és inzulinhiányos állapotban kialakuló hyperosmolalitás (szomjazáskor só- vagy cukorterhelés), illetve az ezek együttes jelenlétében, függőleges testhelyzetben végzett fizikai munka. Az életveszélyes hyperkalaemia elhárításához szükséges: 1. a cardiotoxicitás megszüntetése kalciummal; 2. a K-nak az intracelluláris térbe való beteretése bikarbonáttal, inzulinval és béta-adrenergias szerekekkel; és 3. a szervezetben túlzott mennyiségben jelen lévő K eltávolítása hashajtással vagy/és ioncserélő gyanták alkalmazásával. A hyperkalaemia leggyorsabb és legbiztosabb kezelési módja a hemodialízis.

Kulcsszavak: hyperkalaemia, vese, hypoaldosteronismus, gyógyszerek, pseudohypoaldosteronismusok

Hyperkalaemias. Hyperkalaemia is a frequent electrolyte disturbance connected with new knowledge and practical routine. It is developed by the disorders of the „external balance” (potassium [K] intake and output) as well as the „internal balance” (distribution of K in the extracellular and intracellular fluid compartments). Factors playing a role in it are: the upright posture, physical activity and hyperosmolality. In the hormonal regulation of K metabolism first of all beta adrenergic agents, insulin and aldosterone have significance; the first two mainly in the internal balance. Hyperkalaemia is occurring especially frequently in renal patients (in acute and chronic renal insufficiency, in dialyzed persons) in patients with diabetes, in adrenal insufficiency (Addison's disease, in selective hypoaldosteronisms and in pseudohypoaldosteronisms) in renal tubular acidosis as well as in response to various drugs (ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, beta blocking agents, potassium sparing diuretics, NSAID's, anticoagulants etc.). Interactions between illness and drugs as well as between drugs and hormones may have outstanding importance in the development of hyperkalaemia. Physical activity carried out in the upright posture in the presence of hyperosmolality (water restriction together with salt or/and glucose loading) developing in pharmacological hypoaldosteronism accompanied with insulin deficiency, may be especially dangerous with respect to hyperkalaemia. To avoid life-threatening hyperkalaemia it is necessary 1. to stop cardiotoxicity with calcium; 2. to enhance K uptake by the cells by bicarbonate, insulin and beta adrenergic agents; and 3. to remove abnormal quantities of K from the body by enemas and/or ion exchange resins. The quickest and best way of treatment of hyperkalaemia is haemodialysis.

Key words: hyperkalaemia, kidney, hypoaldosteronism, drugs, pseudohypoaldosteronisms

A kálium-(K) anyagcsere rendellenességei közül évtizedeken át a hypokalaemia volt a figyelem középpontjában, a hyperkalaemia előfordulását kuriózumnak tartották (3, 7, 10). Csupán az utóbbi években vált nyilvánvalóvá, hogy a hyperkalaemia sem ritka, sőt a hypokalaemiában alkalmazott káliumpótlás nemegyszer hyperkalaemiához vezet (12). Olyan álláspontot is olvashattunk a szakirodalomban, mely szerint a „kálium terápia több életet oltott ki, mint amennyit megmentett”. Ma több hyperkalaemiát

okozó gyógyszer van forgalomban, mint amennyi hypokalaemiát előidéző készítményt alkalmaztunk bármikor a múltban. A hyperkalaemiára hajlamosító állapotok, a veseelégtelenség, cukorbetegség és a mellékvesekéreg-rendellenességek mind gyakrabban együttesen is előfordulnak (10). Ezen megbetegedések és számos, a káliumszintet is befolyásoló gyógyszer interakciója (3) újabb ismereteket kíván a gyakorló orvosoktól (7). Beszámolóink összeállítását ezen igény és a káliumanyagcsere zavarának gyakorisága (12) indokolta. A gyakorlat szempontjait figyelembe véve elsősorban a klinikai betegségek alapján tárgyaljuk a hyperkalaemiákat.

* Jelenlegi munkahely: Virányos Klinika

A hyperkalaemia kialakulása

Hyperkalaemiának nevezzük az 5 mmol/l feletti plazma-K-t. Az érték *tévesen* magas lehet a nem megfelelő módszerrel vett vérmintában, ezért a vérvételi technika nagyon fontos (40). Bármely okból létrejött hemolízis szintén hamisan magas K-t eredményez. Magas fehérvérésejt- és vérlemezkészám a szérumban *pseudohyperkalaemiát* okozhat, párhuzamos plazmavizsgálattal ezt a hibaforrást kiküszöbölhetjük (10). Állott vérből való K-meghatározás a fentiek miatt mindenképpen hibás (1. táblázat).

1. táblázat: Pseudohyperkalaemiák

Hemolízis
Thrombocytosis
Leukocytosis
Rendellenes vörösvérsejtek
(családi pseudohyperkalaemia)
Szerzett vörösvérsejt-bántalmak

(Tannen összeállítása [43] alapján)

A hyperkalaemia elvben négy mechanizmussal: *a*) fokozott bevitellel; *b*) elégtelen kiválasztással; *c*) a folyadékterek közötti hibás újramegoszlással; *d*) az ún. „belső terhelés” útján keletkezhet. Ezek közül az első kettő (*a* és *b*) a „külső mérleget”: bevitel-kiválasztás, míg a *c* és *d* a „belső mérleget” (az intracelluláris és extracelluláris folyadékterek közötti megoszlást) jelenti (2. táblázat).

2. táblázat: Hyperkalaemia a kálium sejtekből való kiáramlása következtében

Acidosis (ásványi metabolikus és respiratoros acidosisban)
Hyperosmolalitas
Malignus hyperthermia
béta-adrenergiás blokádnak
Arginin-HCl
Szukcinil-kolin
Digitális intoxikáció
Hyperkalaemiás periodikus paralysis
Fluorid-intoxikáció
Alacsony születési súlyú koraszülöttek
Fizikai megterhelés

A szervezet K-tartalma kb. 4000 mmol, ebből mindössze 2%, kb. 80 mmol helyezkedik el az extracelluláris térben, ami megközelítőleg megfelel a napi K-bevitelnek. Az egy étkezés alkalmával egyszerre elfogyasztott 80 mmol K felszívódása a normális 5 mmol/l plazma-K-szintet 10 mmol/l-re emelné, ami akut hatásánál fogva végzetes lenne. Az évszere aktiválódó szimpatikus idegrendszer, a béta-adrenergiás hormonok és az inzulin, valamint bizonyos mértékben az aldosteron biztosítja az étrendi K intracelluláris elhelyezését a „belső mérleget” működésével. Azokat az ionszere-mechanizmusokat, amelyek a jelzett folyamatban közreműködnek *Halperin* és *Kamel* foglalták össze (7). Az intracelluláris és extracelluláris K-szintek logaritmusaának hányadosa határozza meg a sejtthártya nyugalmi potenciálját, ami minden élő sejt működésének alapja. A nyugalmi potenciál fontos szerepet játszik a neuromuscularis ingerlékenységben; eltolódása kóros körülmények között *hyperkalaemiás izomparalysist* (31) és *cardiovascularis (cardio-*

toxicus és elektrokardiográfiás) szövődményeket idézhet elő. Ezek részletes összefoglalása monográfiákban megtalálható (10, 44) (itt csak annyit jegyeznénk meg, hogy a többnyire spironolacton-kezelés következtében előforduló hyperkalaemiás flaccid quadriplegia (31) nem feltétlenül jár együtt K-felesleggel, mert ilyen komplikáció K-vesztett állapotban is létrejöhet. A feladat persze ilyenkor is az, hogy visszaállítsuk a folyadékterek közötti normális K-arányt. „Rejtett” K-forrásokat sorol fel a 3. táblázat.

3. táblázat: Rejtett káliumforrások

Külső
KCl-tartalmú „sópótszerek”
Sokáig tárolt vér
Penicillin K (1,7 mmol/l ME)
Folyómeder-agyag
Cautopyreiophagia (leégett gyufafejevés)

Belső
Szövetnecrosis
Katabolikus állapotok
Gastrointestinalis vérzés
Egyéb belső vérzések és haematomák
Tumorlysis
Nagyfokú hemolízis

(Tannen összeállítása [43] alapján)

Az aldosteron szerepe a „külső mérleget” fenntartásában nagyobb (7). Ha a fokozott aldosteron-termelést kiváltó fő inger az *angiotenzin II* (mely hatására a proximális és a distalis tubulusokból fokozott mértékben szívódik vissza a víz, nátrium és bikarbonát, és így ezek a corticalis gyűjtőtubulusokba már nem jutnak el), akkor kizárólag a NaCl-reabszorpció fokozódik kaliuresis nélkül. Ha viszont a *magas szérum-K* az aldosteron-termelést serkentő fő inger, akkor a proximális tubulusban a sok vissza nem szívódó HCO₃ a distalis nephronból sok K-t visz magával, azaz ürít a vizeletbe (7).

Akut veseelégtelenség

A veseelégtelenség oliguriás formájában a K-kiválasztás drasztikusan csökken. Ha a tubuluműködés viszonylag kielégítő, a vizelet K-koncentrációja akár 50 mmol/l-t is elérhet (41). Ez azonban napi 500 ml vizelet esetén is csak napi 25 mmol K, ami egyenlő a felszabaduló (0,33 mmol/ts kg-ot kitevő) endogén K mennyiségével, de ezen felül a beteg étrendi vagy egyéb K-terhelést már nem tűr el. További K-terhelésnek számít a traumás szövetsérülés, haematomás vagy gastrointestinalis vérzéses hemolízis, rhabdomyolysis, illetve daganatellenes kemoterápia, valamint a kezelésben alkalmazott gyógyszerek (például K-penicillin). A non-oliguriás veseelégtelenség e szempontból is kedvezőbb lehet, ha csak nem társul olyan alapbetegséggel vagy gyógyszerrel, amely a tubularis K-szekréciót gátolja.

Krónikus veseelégtelenség

Krónikus renalis insufficienciában hosszú időn át nem fejlődik ki hyperkalaemia, mert a szervezet a K-kiválasztás zavarához alkalmazkodik (41). Emelkedik a „single

nephron” glomerulus-filtráció (nephron hypertrophia), a fősejtek membránjában K-csatornák képződnek, megnövekszik a distalis nephron folyadékátáramlása és a vastagbél K-kiválasztása is.

Az ép vese maximálisan naponta 800 mmol K-t képes kiválasztani, tehát a normális napi étrendi K-bevitelnek, 80 mmol K-nak a tízszeresét. Ha a vese funkció beszűkülésével a kiválasztóképesség arányosan csökken, tehát 10% maradék vese esetén napi 80 mmol K eltávolítható, akkor napi 80 mmol K étrendi bevétele esetén a szérum-K nem emelkedhet lényegesen (10). Ha mégis emelkedik a plazmakálium, azt legtöbbször „megmagyarázatlanok” („unexplained hyperkalaemia”) tartjuk. (Előfordulhat azonban, hogy mivel a nátrium-megszorításos étrendek keretében alkalmazott ún. „sópótszerek” sok K-sót is tartalmaznak, a jól megválasztott étrenddel éppen K-egyensúlyban tartott betegeknél ezek hyperkalaemiát okozhatnak. Az étel sós ízet biztosító, kálium-kloridot is tartalmazó egyetlen evőkanál „sópótszer” – 283 mmol K halálos K-mérgezést idézett elő (10)!

Ha a distalis tubularis K-kiválasztás tökéletes, akkor a glomerulusok által filtrált mennyiség 100%-ánál több K is kiválasztódhat. Számos kórfolyamatban azonban nem ép a tubularis működés, ezen megbetegedésekben tehát nem érvényesül az ún. K-adaptáció, melynek révén az átlagosnál fokozottabb mértékű K-kiválasztás is lehetséges. Hyperkalaemiahoz vezethetnek az *intrinsic tubularis defektusok*, például interstitialis nephritisekben (18), obstruktív uropathiákban (1), immunopathiákban (SLE) (10), „sickle cell” rendellenességben (44), amyloidosisban, HIV-fertőzésekben (2), transzplantációs rejeccióban (11), hereditær megbetegedésekben (10), myelómában, IV. típusú renalis tubularis acidosisban (27, 30, 42) és diabeteses nephropathiában (34). Hyperkalaemia léphet fel bármilyen tubularis aldosteron-rezisztenciában (29, 44, 45) és krónikus veseelégtelenségben még akkor is, ha a tubulus ép, de az aldosteronszint csak „normális” (6, 9). A szervezet ugyanis megfelelő mellékvesekéreg-működés esetén a veseelégtelenség fokával párhuzamosan növekvő mértékben állít elő aldosteront. *Hene és mtsai* szerint (9) 70 ml/min keratinin-clearance fölött 17,7 ng/dl, 21 és 70 ml/min között 79,2 ng/dl, 10 ml/min alatt 338 ng/dl plazmaaldosteron volt a megfelelő, „normális” mineralokortikoidszint. *Schambelan és mtsai* megfigyelése alapján (35) a krónikus renalis insuficienciás betegek $2/3$ -ában hypoaldosteronismus áll fenn, ez érthetően hyperkalaemiára hajlamosít. A hypoaldosteronismus lehet a vese-alapbetegség patológiájából következően a juxtaglomerularis apparatus elégtelen renintermelésének következménye („hyporenines hypoaldosteronismus” [35]; lásd lentebb is). Ilyenkor a sómegszorítás extracelluláris hypovolaemia révén könnyen tovább súlyosbítja a hyperkalaemiát, ami a beteget veszélybe sodorhatja. A vesebetegség egy más típusában viszont az alapbetegséggel járó só- és vízvisszatartás extracelluláris hypervolaemiát idéz elő, ami „fiziológias szuppresszió” útján visszatorzíja a renin- és az aldosteron-termelést, és az így létrejött hyperkalaemiát éppen a sómegvonás (avagy a diuretikum) rendezi (33, 35). Szabályszerűen hyperkalaemia következhet be a káliummegtartó diuretikumok (3, 8, 31) és egyes kemoterapeutikumok (trimethoprim [2, 37]) krónikus veseelégtelenségben való alkalmazásakor. A sokfajta hyperkalaemiát okozó gyógyszer között (lásd alább is, és a 4. táblázatban) leg-

gyakrabban alkalmazottak az antihipertenzív készítmények, ezekből csupán egyes diuretikumok és kalciumcsatorna-bénítók (diltiazem) jelentenek kivételt. Előrehaladott veseelégtelenségben a K-kiválasztás 50%-ban a bélben keresztül történik, ezért a kiterjedt bélreszekciók is hyperkalaemiát idézhetnek elő. A bélbe történő vizeletkivezetés (ureterosigmoidostomia) viszont K-vesztéséget okozhat (10).

4. táblázat: Hyperkalaemiát okozó néhány gyakran használt gyógyszer

Gyógyszer	Hatásmechanizmus	Keletkezési mód
ACE-gátlók	angiotensin és MELL. V. K. érzékenysége csökken	BM/KM
Angiotensin receptor antagonisták	angiotensin nem hat az ATI receptoron	BM/KM
Béta-blokkolók	renin csökken	BM
Heparin	aldosteron csökken	KM/BM
Spironolacton	aldosteron kompetitív antagonistá	KM/BM
Amilorid, triamteren	Na-csatornablokkolás	KM
Trimethoprim	Na-csatornablokkolás	KM
Triamteren + NSAID	GFR csökken	KM
Cyclosporin	aldosteron-rezisztencia + MELL. V. K.	KM/BM
ANF	aldosteron csökken	KM/BM
Digitális intoxicáció	Na-K-ATP csökken	BM
Szukcinil-kolin	Na-K-ATP csökken	BM
Tumor-kemoterápia	tumorlysis	BM
K-penicillin megadózis	K-bevitel	KM
Hypertoniás glükóz iv.	Hypoinsulinaemia, hypoaldosteronaemia, β_{2INS}	BM
Interstitialis nephritis (sulfonamid, penicillin, NSAID, rifampicin)	aldosteron-rezisztencia	KM/BM

MELL. V. K. = mellékvesekéreg

ANF = atrialis nátriuretikus faktor

β_{2INS} = adrenergiás insufficiencia

BM = belső mérleg

KM = külső mérleg

Dialízis és hyperkalaemia

A hyperkalaemia a dialízis minden formájával korrigálható (41), de a hemodialízis (HD) sokkal hatékonyabb (70–150 mmol K távolítható el), mint az intermittáló peritonealis dialízis (IPD), vagy a krónikus ambuláns PD (CAPD) – utóbbi csak napi 40 mmol K-t visz ki a szervezetből. Érdekes, hogy a hyperkalaemia a HD-val kezelt betegeknél gyakoribb, mint a CAPD-del kezelt betegeknél. A művesekezelés valamennyi módjátának alkalmazásakor, közvetlenül a kezelés megkezdése után a legmeredekebb a szérum-K esése, ami elsősorban az acidosis korrekciójának tulajdonítható. Ehhez a gyors változáshoz a kezelőoldat glükóztartalma is hozzájárul a nem diabeteses betegeknél. Mindazonáltal az acidosis rendezése és a cukorbevitel csupán az extracelluláris K-többletnek a sejtekbe való bejutását segíti elő, a szervezetből való K-eltávolítás (a „vesepótlás”) csak a művesekezelés további folyamán kerül sorra. A szérum-K-szint tényleges változásáról a HD megkezdése előtti magas és a befejezésekor észlelt alacsonyabb érték tájékoztat; pár órával a HD után azonban „rebound” emelkedés (kb. 1 mmol/l) következik be, mely cca 16 óra múlva megszűnik, és ettől kezdve a K-szint

fokozatosan emelkedik a következő HD-ig (41). Váratlan szérumszint-emelkedés rendkívüli eseményre hívja fel a figyelmet: utalhat étrendi compliance-hiányra, sőt szuicid kísérletre (K-tabletta bevétele stb.), is, de figyelmeztethet a capillar bealvadására, illetve levegősődésére, valamint a katabolizmus felgyorsulására is, amit láz, sepsis, haemolysis, necrosis, sebészi beavatkozás etc. okozhat. A dializált betegekben éhezéskor bekövetkező hyperkalaemia inzulinhiánynak tulajdonítható; kezelés inzulin és glükóz infúziójából áll. Gyakorlati jelentősége akkor nagy, ha a dializált betegnek sebészi beavatkozásra várva éheznie kell, mivel az elvégzendő anaesthesia szempontjából a hyperkalaemia veszélyt jelent (10). Ismét hangsúlyozzuk a multifaktoriális, veszélyt jelentő tényezőket: idős betegen (7), diabetesben (19, 20, 23, 24), hypoaldosteronismus fennállásakor (27), ACE-gátlókkal (18, 24–26), béta-blokkolókkal (32), antikoagulánsokkal (7, 10, 12), nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (38) kezelt betegekben az interdialitikus fizikai megterhelés, különösen függőleges testhelyzetben (12–18, 25, 26), túlzott szomjaztatáskor (hyperosmolalitas! [22]) veszélyes lehet.

Dializált betegekben a hyperkalaemia kezelésének néhány sajátos vonatkozása van. A nagyfokú hyperkalaemiát legcélszerűbb HD-vel kezelni és a HD-„adagot” szükség-szerűen emelni (41). A HD-ék előtti, jelentős acidosisjal járó hyperkalaemiát napi 30 mmol per os NaHCO_3 -val és/vagy calcium carbonicummal lehet megelőzni. Nagyon fontos a hyperkalaemia leküzdéséig az időszakos étrendi fehérje és (az ilyen betegen az átlagosnál is fokozottabb) foszfátmegszorítás. A hyperkalaemia akut csökkentésére béta-agonisták (Salbutamol etc.) adása jön szóba, diabetesben a hyperglykaemiával járó hyperosmolalitas hyperkalaemizáló befolyásának elhárítására inzulin, valamint (nem diabetesesekben) inzulin és glükóz alkalmazandó. *Hypertoniás* glükózoldat adása azonban a paradox hyperkalaemiás hatás miatt kerülendő (16–26). Kiegészítő terápia a bélből való káliumfelszívódás gátlása ioncsereelő gyantával (Resonium) vagy/és szorbitos hashajtással. Az aldosteronhatás fokozására 9-alfa-fluorohidrokortizon (Florinef, fludrocortison) (napi 0,1–1 mg) is szóba jön, de a várható vérnyomásemelkedés szoros megfigyelést tesz szükségessé! Legkevésbé hatékony beavatkozás a residualis diuresisnek és káliumkiválasztásnak furosemiddel való fokozása. Megemlítenéd, hogy a szervezet K-vesztése ellenére predialitikus hyperkalaemia állhat fenn súlyosan acidotikus betegekben, akikben a HD során (ha a szérumbikarbonátszint legalább 15 mmol/l-lel emelkedik) veszélyes hypokalaemia fejlődhet ki. Ezekben a betegekben, ha a predialitikus acidosis kivételesen normokalaemia társul, 4–5 mmol/l magas K-tartalmú dializáló oldat használandó; valószínű, hogy extra K adására is szükség lesz per os vagy iv., de az adagolásba be kell számítani a jó néhány órával a HD befejezése után várható posztdialitikus rebound szérumszint-emelkedést is.

Diabetes mellitus

Diabeteses ketoacidosisban (különösen, ha az fokozatosan fejlődik ki) a szervezet K-vesztéses állapotba kerül. Ennek ellenére gyakran magas a szérumszint-K. A „normális”

szérumszint-K-érték a hiányállapothoz képest viszonylagos emelkedettséget jelent. Inzulinhiányos állapotban ugyanis az acidosis és a hyperosmolalitas hatására jelentős mennyiségű K kerül ki az extracelluláris térbe még a K-ban elszegényedett sejtekből is. Az ionvándorlást az alacsony szérumszint-bikarbonát-szint, a hyperglucagonaemia, valamint a sympathicus hiperaktivitás is elősegíti, a döntő tényező azonban a hyperglykaemiával járó *hyperosmolalitas*. A vércukor- és a szérumszint-K közötti szoros korreláció mindaddig fennáll, amíg inzulinhiány-állapot van jelen. A ketoacidosis sikeres inzulinkezelése során az acidosis és a hyperosmolalitas megszűnésével a hyperkalaemia hirtelen hypokalaemiába csaphat át, ami megfelel a többnyire csökkent össztest-K-tartalomnak. Ezek a változások szoros ion-monitorozást indokolnak; a hyperkalaemiás fázisban ritkán van szükség specifikus kezelésre, de az ionátcsapáskor a K-pótlás sokszor nélkülözhetetlen.

Diabetes mellitusban a *hyporenines hypoaldosteronismus* előfordulása viszonylag gyakori még a kifejezett *diabeteses nephropathia*, a Kimmelstiel–Wilson-féle glomerulosclerosis kifejlődése előtt is a juxtaglomerularis apparátust érintő (esetleg még szubklinikus) patológiai eltérések következtében (33, 44). Ha pedig a vesemegbetegedés már kialakult, a hyporenines hypoaldosteronismus krónikus veseelégtelenségénél fentebb jelzett mechanizmusai is bekapcsolódhatnak (35), sőt a mellékvesekéregben az *aldoszteron-bioszintézis defektusai* is társulhatnak és mindezek kombinálódhatnak a *vesetubulusok mineralokortikoid receptorainak (aldoszteron iránti) rezisztenciájával*. Tipikus az idős diabeteses hypertoniás beteg, a vesefunkciók enyhe beszűkülésével, hyperkalaemiával és mérsékelt hyperchloraemiás acidosisal, valamint alacsony aldoszteron- és többnyire szintén alacsony reninszinttel (10, 44). ACTH-ra a beteg normális plazmakortisol-emelkedéssel válaszol, de a plazmaaldoszteron-szint sómegvonásra, függőleges testhelyzetre, furosemid-terhelésre nem emelkedik kellően. Mineralokortikoid-pótlásra (napi 0,2 mg fludrocortison) valamennyi tünet rendeződik. Fentebb már utaltunk rá, hogy a „klasszikus” hypoaldosteronos állapotban a sómegvonás veszélyes, mert fokozza a hyperkalaemiát hasonlóan, mint az Addison-kóros betegekben, míg az aldoszteron szuppressziója esetén ugyanez a beavatkozás kedvező, tehát enyhíti a szérumszint-K-emelkedést (33).

Hypoaldosteronismus és pseudohypoaldosteronismus

Szelektív hypoaldosteronismusban a mellékvesekéreg-elégtelenségéből csak a mineralokortikoid-hiány van jelen. Teljes mellékvesekéreg-elégtelenségben (*klasszikus Addison-kór*) a glükokortikoid és mineralokortikoid hormonok egyaránt hiányoznak. A szelektív hypoaldosteronismus diagnózisához ACTH-terheléssel (iv. Synacthen-gyorsteszt előtt és 30–60 perc után vérvétel plazmakortizolra vagy Cortrosyn-Z 2 mg im adása előtt és után vérvétel 6, 24, 48, 72 óra múlva plazmakortizolra) kell meggyőződni arról, hogy glükokortikoid-elégtelenség *nem* áll-e fenn. Szelektív hypoaldosteronismus létrejöhet a reninképzés (és következményesen az aldoszteron)

elég telenségéből (10), az aldosteron-bioszintézis hibájából (44) és az aldosteron hatástalanságából a mineralokortikoid-receptorok hiánya (45) vagy/és rendellenessége, illetve a vesetubulusok érzéketlensége következtében (1, 11, 27, 28–30, 42).

A *hypoadosteronismus* gyakran *hyporenines* eredetű. Elégtelen renintermeléshez vezethet a hibás prorenin-renin átalakulás („big renin”), a szimpatikus aktivitás zavara és a prosztaglandintermelés hibája, vagy éppen a krónikus glomerulonephritisekhez társuló juxtaglomerularis elváltozások (35). Hypoadosteronismusban a betegek csökkent aldosteron-termeléssel válaszolnak fiziológiás stimulusokra, K- és ACTH-adására, az extracelluláris teret szűkítő (azaz diuretikus) beavatkozásra – például furosemidre, angiotensin II infúziójára (10). Egyes esetekben a mellékvese angiotensin befolyására nem termel aldosteront, de a többi fiziológiás stimulusra (ACTH, K) jól válaszol. Gyakorlati szempontból fontos, hogy a K aldosteron-szekréciónál növelő hatása angiotensin (receptor) hiányban elmaradhat; ezt a helyzetet „utánozza” a captoprilkezelés (24–26, 36). Idősekben kvázi „fiziológiás” szelektív hypoadosteronismus áll fenn alacsonyabb renin- és aldosteronszintekkel, és enyhe hyperkalaemiát előidéző K-terhelésre a fiataloknál csekélyebb aldosteronszint-emelkedéssel válaszolnak. Ráadásul kisebb veseparenchymájuk (és funkciójuk) miatt is hajlamosabbak a hyperkalaemiára.

A vesebetegek hypoadosteronismusa az esetek egy részében nem a renintermelés képességének az elvesztéséből ered (35). Az ún. „fiziológiás aldosteron-szuppresszió” a só- és vízretenciót kísérő extracelluláris hypovolaemia következtében jön létre és szintén hypoadosteronos, acidosisos hyperkalaemiás állapotot eredményez, de a fentiekhez képest teljesen más mechanizmussal (33). A „fiziológiás aldosteron-szuppresszió” a vesebetegek só- és vízretenciója indítja el, ami – mint fentebb már részleteztük – visszaszorítja a renin- és az aldosteronképzést és az ún. „outpatient hyperkalaemiához” (33) vezet: a járóbetegekben a magas szérumszint a kórházba való felvétel után specifikus terápia nélkül is rendeződik, a pihenés és az otthonihoz képest csökkentett sótartalmú étrend fogyasztása közben. A fölös testfolyadék lecsapolódásával az aldosteronképzés visszaszoríthatósága megszűnik, a megnövekedett mennyiségű aldosteron a vesére hatva fokozza a K-ürítést, ami rendezi a hyperkalaemiát. A kórképet gyakran kíséri hypertonia; létrejötté némileg analóg a II. típusú pseudohypoadosteronismusnak (aldosteron-rezisztens állapotnak) tartott Gordon-szindrómával (5). Ebben az állapotban is éppen a sómegvonás, sőt a tiazid diuretikum szünteti meg a hypoadosteronos hyperkalaemiát (5).

A szelektív hypoadosteronismus klasszikus formája az aldosteron-bioszintézis rendellenessége. Ez legtöbb esetben veleszületett kórkép (10). Az *adrenogenitalis szindróma 21-hidroxiláz-hiányos* formájában nemcsak az aldosteron hiánya vezet hyperkalaemiához, acidosishoz és sóvesztéshez, hanem a túlzott mértékben termelődő 17-hidroxi-progeszteron és progeszteron is, melyek a tubulusok aldosteron-érzékeltenségét idézik elő. (A progeszteron ilyen hatásának felismerése vezetett az aldosteron kompetitív antagonistájának, a spironolactonnak [8] a felfedezéséhez!) A *17alfa-hidroxiláz defektusos* formában a renin-angiotenzin-rendszer ugyan szupprimált, tehát a renin- és az aldosteronszint igen alacsony, de hyperkalaemia és hypotonia helyett épp az ellenkező eltérések alakulnak ki a dezoxi-kortikoszteron túltermelődés következtében (39). Az autoszomális recesszív

öröklődésű *kortikoszteron metiloxidáz-hiány I (CMO I)* típusában az aldosteronhiány alacsony szérumszintű 18-hidroxi-kortikoszteron és vizelet tetra-hidro-18-hidroxi-11 dehidrokortikoszteron-szintekkel társul, míg a *(CMO II)* típusban éppen ellenkezőleg, igen emelkedett szintekkel (10). Sok beteg csecsemő és gyermek felnőttkorra „kinövi” ezeket a rendellenességeket. Az aldosteron-szintézis hibája *szerezett rendellenességként* is előfordul, például a *heparin* okozta bioszintéziszavar a mellékvesekéreg zona glomerulosájában a 18-hidroxiláz lépés gátlása következtében. Többnyire azonban nem egyszerűen aldosteronhiányról van szó, mert a korrekcióhoz fiziológiás mineralokortikoid-adagoknál jóval több kell (napi 0,5–2 mg fludrokortizon) (27). Nemesyszer a nátrium-retináló hatás megtartott, mégis kaliuretikus eredményt elérni nehéz (7, 10).

A *pseudohypoadosteronismus* a vesetubulusok veleszületett aldosteron-rezisztenciájának következtében kialakuló súlyos rendellenesség. Sóvesztéssel, hyponatraemiával, hyperkalaemiával, acidosisal, hypotoniával, hyperaldosteronaemiával és hyperreninaemiával járó Addison-szerű klinikai kép jellemzi (44, 45). A tünetcsoportot a patomechanizmus alapján (némi) hasonló kórképektől való megkülönböztetés céljából „*pseudohypoadosteronismus I*”-gyel jelölik. A vesetubulusok mineralokortikoid-receptorainak hiánya (45) okozhatja; funkcionálisan pedig a zárt (nem működő) nátriumion-csatornák éppen tükröképét képezik egy ma már molekulárgenetikailag is jól ismert helyzetnek (Liddle-szindrómában), ahol a nátriumcsatornák túlműködése sóretenció és káliumvesztés útján hypokalaemiás hypertoniát okoz alacsony aldosteronszinttel!

A „*pseudohypoadosteronismus II*” a Gordon-szindrómának is nevezett, familiáris, hyperkalaemiával és hypertoniával járó rendellenesség, autoszomális domináns öröklődésmenettel (5). A kór lényege egy sajátos vese-funkciózavar a Henle-kacs felszálló szárában és/vagy a distalis tubulusban, az ún. „klórszökés” („kloridshunt”), mely során túlzottan gyors klórreabszorpció megy végbe, ami nátrium- és vízreabszorpció révén só- és vízretenciót, extracelluláris hypervolaemiát eredményez (10, 35). Ez a fentebb már részletezett módon az aldosteron „fiziológiás szuppressziója” útján csökkent káliumkiválasztást, hyperkalaemiát, valamint acidosist és hypertoniát idéz elő. Másrészt (a negatív klórionnak a tubulusból való gyors eltűnésével) a tubulus elveszti a „lumenegatív” elektromos állapotát, ami viszont a pozitív kationoknak, a K⁺ és H⁺-nek a tubulussejtekből való szekréciónál nélkülözhetetlen. A K⁺ és a H⁺ retenciójával fokozódik a hyperkalaemia és az acidosis. A hyperkalaemia maga viszont gátolja az ammónium-szekréciónál a tubuluslumenbe (vagyis a legfontosabb acidificáló mechanizmust), ami növeli az acidosis mértékét és ez még tovább fokozza a hyperkalaemiát (43).

Gordon hipotézise szerint a klórszökés oka a hibás prosztaglandin-szintézis és így a Gordon-szindróma a tükröképe lenne a Bartter-szindrómának (38). Utóbbiban az elégtelen klórreabszorpciónak (egyesek szerint) a túlzott prosztaglandintermelés az oka, és a következményes víz- és nátriumvesztés hyperreninaemiás hyperaldosteronizmussal hyperkalaemiás metabolikus alkalosist és angiotenzin-rezisztens hypotoniát idéz elő. A Gordon-szindrómában a szigorúan betartott sótlan étrend és/vagy tiazid a gyógy mód (5, 10, 44).

Szelektív hypoaldosteronizmussal járhat a diabeteses nephropathián kívül az interstitialis nephritis, köszvényes vese, az urotractus obstruktív megbetegedései, amyloidosis, myeloma, könnyűláncbetegség, transzplantált vese, SLE és az AIDS is (továbbá több egyéb, ritkábban előforduló kórkép). A felsorolt megbetegedésekben gyakran nem is valódi szelektív hypoaldosteronizmusról van szó, hanem a mineralokortikoidok receptorainak szerzett rendellenességéről, az azonos klinikai képet létrehozó aldosteron-rezisztenciáról (27, 29, 42), amit egyesek (a hypertóniával járó pseudohypoaldosteronismus II-től való megkülönböztetés céljából) *pseudohypoaldosteronismus III*-nak neveztek el. AIDS-ben a mellékvese-infekción kívül a pneumocystis carinii kezelésére alkalmazott trimetoprim diuretikumszerű antikaluretikus tubularis hatása miatt alakulhat ki hyperkalaemia (2). (Ez elhárítható a kemoterapeutikum antikaluretikus hatásának alkálikezeléssel való felfüggesztésével, például Salvus-víz itatásával, amely a vizeletben a K-ürítést nagymértékben fokozza [37]).

Hyperkalaemiás renalis tubularis acidosis (HRTA)

A HRTA-ban szelektív hypoaldosteronismus és renalis tubularis aldosteron-rezisztencia egyaránt előfordul.

A legismertebb osztályozás szerint az ún. IV. típusú RTA elkülönül az I. típusú (distalis), II. típusú (proximalis) és III. típusú (hibrid) RTA-tól (30). Igazából a IV. típusú RTA is distalis fajta, csak hyperkalaemiás. Két altípusát is megkülönböztetik: a hypoaldosteronos beteg a hormonhiány miatt nem jól választ ki K^+ -t és H^+ -t, ezért acidotikus és hyperkalaemiás, de azért vizelet acidifikálásra képes. Szubsztitúcióra (Florinef, fludrokortison) jól válaszol, hiszen prereceptorhibáról van szó. A másik altípus, amit többen az igazi IV. típusú HRTA-nak tekintenek, vesetubularis betegségben jelen lévő posztreceptorhiba, aldosteron iránti érzéketlenség (11, 27, 28, 30, 42). Mineralokortikoid hatású gyógyszerekre nem, vagy csak nagyon nagy adagokra reagál. Ez igazi distalis RTA, kórlényege (és diagnosztikai megközelítése) az NH_3 -képzés zavara, ami (a másik két distalis RTA-kritériummal), az alkáliterheléskor elmaradó pCO_2 -termeléssel és a magas (5,5 alá nem csökkenthető) vizelet-pH-val párosul. Az RTA további részleteire vonatkozólag összefoglaló közleményünkre utalunk (30).

Gyógyszerek és fizikai tényezők

Hyperkalaemiát okozhatnak a renin-angiotenzin-aldosteron-rendszer működését gátló gyógyszerek (ACE-gátlók, angiotenzin-antagonisták, béta-blokkolók, nem szteroid gyulladáscsökkentők, antikaluretikus szerek, cyclosporin, ANP etc.), beleértve azokat is, amelyek közvetett úton, például interstitialis nephritis létrehozásával idézik elő az aldosteron iránti érzéketlenséget (4. táblázat). Gyakran idéznek elő hyperkalaemiát a káliumtartalmú gyógyszerek, például K-penicillin vagy éppen a káliumpótlásra használt készítmények, illetve a kemoterapeutikumok, amelyek daganatok ellen alkalmazva a széteső szövetekből K-t szabadítanak fel. A Na-K-ATP-áz enzimet gátló gyógyszerek, például a digitális és szukcinil-kolin is emelhetik a plazma-K-t. A felsorolt gyógyszerek által okoznak hyperkalaemiát, hogy 1. elősegítik

a K-nak az intracelluláris térből az extracelluláris térbe való vándorlását; 2. gátolják a K-nak a vesén át a szervezetből való kiválasztását; 3. „belső” K-terhelést idéznek elő, például daganatokból. A 4. táblázatban részleteztük az egyes gyógyszerek hyperkalaemiához vezető mechanizmusait.

A gyógyszerek által okozott hyperkalaemia legtöbbször *multifaktoriális*. Például idős beteg kapja a gyógyszert, aki endokrin bajban is szenved, inzulin, aldosteron vagy catecholamin-deficienciában, esetleg ezekből többen is, illetve több, e szempontból hátrányos gyógyszert szed egyidejűleg, így ACE-gátlót, béta-blokkolót, antikaluretikus szert, heparint és NSAID-ot etc.

Fizikai tényezők nagyfokban potenciózhatják a kor, vesebetegségek, endokrin anomáliák és gyógyszerek hyperkalaemizáló hatását.

Függőleges testhelyzetben egészséges egyénekben is következik egy kicsi, de szignifikáns plazmakálium-emelkedés, ami szelektív hypoaldosteronismusban kifejezettebb (15, 40). Fizikai terhelés hatására még jobban emelkedik a plazmakáliumszint, és béta-blokkoló egyidejű alkalmazásakor (egészséges egyéneken is) jelentősen hyperkalaemiás értéket (6–7 mmol/l) érhet el (12). Függőleges testhelyzetben cukorterhelés alatt a szérum-K-szint csekélyebb mértékben csökken, mint vízszintes helyzetben (14) (ez úgy is értelmezhető, hogy a függőlegesben viszonylagos emelkedés történt). Ténylegesen emelkedik is a szérum-K-szint cukorterhelés alatt aldosteronhiány és inzulinhiány egyidejű jelenléte esetén; a hypertóniás glükóz tehát „paradox” hyperkalaemiát okoz (4). Azért paradox ez, mert normálisan a cukorterhelés alatt a szérum-K csökken, annak következtében, hogy a fiziológiás inzulin- és aldosteronhatás a hypertóniás oldat „szívó” hatását a K-ra nézve megfordítja (13, 14). Vesebetegben hypertóniás sóinfúzió hatására fokozódó hyperkalaemia farmakológiás adagú mineralokortikoiddal kivédhető volt (22). Ez azt jelenti, hogy a vesebetegben a normális aldosteronszint nem volt elegendő, de a farmakológiás mineralokortikoid-szint lehetővé tette a sejtek K-felvételét. Cukorbetegben (19, 20) per os vagy iv. glükózterheléssel kiváltott „paradox” hyperkalaemia farmakológiás adagú mineralokortikoiddal szintén megelőzhető volt (19), és ugyanilyen hatása volt az endogén aldosterontermelés sómegszorítással való fokozásának (20). Sok mineralokortikoid kell tehát ahhoz, hogy bekövetkezzen a normális aldosteronszinten elmaradó intracelluláris K-felvétel (16, 21). A sómegvonás az aldosteronon kívül az inzulinszint növelésével is hat (23). Diabeteses nephropathiás betegben captoprilkezelés alatt a glükózterhelés csak függőleges testhelyzetben okozott „paradox” hyperkalaemiát (18). Farmakológiás hypoaldosteronismus (akár captopril-, akár metoprolol-kezelés alatt) ugyanezt a függőleges testhelyzetben kifejlődő paradox hyperkalaemiát idézte elő nem cukorbeteg és nem vesebeteg, *essentialis hypertóniások* egy részében is (25, 32).

A fizikai tényezők, betegségek és gyógyszerek végtelen számú kombinációja hatására a hyperkalaemia gyakorlatunkban mindennappossá vált.

Kezelés

A terápiában számolni kell azzal, hogy a hyperkalaemia alattomos rendellenesség. A lefolyása megtévesztő és hullámzó, váratlan események gyakoriak, ahol egyszer előfordult, ott gyakran ismétlődik is. A kezelés semmiképpen sem intézhető el azzal, hogy diuretikumot

és/vagy ioncserélő gyantát kap a beteg. Az akut életmentő beavatkozásokat az egészségügyi ellátás bármely szintjén dolgozó orvos alkalmazhatja. Fontos tudni, hogy a kardiotoxicitást elhárító akut beavatkozásokat (például az intravénás kalcium adását) többször meg lehet ismételni. Életveszélyes hyperkalaemia esetén a beteg folyamatos EKG-monitorozása szükséges. Figyelni kell a bradycardia, szívritmuszavarok és az EKG-görbe konfiguráció-változásainak alakulására, de emlékeztetben célszerű tartani, hogy nincs párhuzam az EKG-eltérések és a hyperkalaemia súlyossága között. EKG-eltérés nélkül is lehet nagyon súlyos a hyperkalaemia és még életveszélyes komplikáció (flaccid quadriplegia) is előfordulhat. A hyperkalaemia kezelése ellenére fennmaradó elektrolitzavarra utal az általános gyengeség, a főként az alsó végtagokban mutatkozó izomgyengeség, a petyhüdt izomparalízis, amely néha hullámzó lefolyású, máskor tartós, a szemhéjptosis vagy éppen csak a nagyfokú álmoság. A viszonylag nem túl magas plazma-K-értékek (például 6,5 mmol/l) nem feltétlenül zárják ki a hyperkalaemiás komplikáció fennállását és adott esetben nem indokolják a kezelés elhalasztását. A súlyosan K-vesztett szervezetű betegben ugyanis alacsonyabb plazma-K-szinten következnek be a hyperkalaemiás komplikációk, amelyek szintén azonnali terápiás beavatkozást igényelnek.

Az életveszély elhárítása után a beteget hemodialízis-háttérrel is rendelkező speciális felkészültségű, endokrinológiai és farmakológiai tapasztalatokkal is rendelkező nefrológiai centrumba (osztályra) kell beszállítani.

A hyperkalaemia kezelésének egyszerű elvei három pilléren nyugszanak: 1. a kardiotoxicitást elhárítása; 2. a magas extracelluláris K „betérése” az intracelluláris térbe (vagyis a sejtekbe); 3. a szervezet fölös K-tartalmának kiürítése (10).

1. **A kardiotoxicitást elhárítása.** Intravénás kalciuminfúziót kell adni: calcium-gluconicum 10%-os oldatából legalább 10 ml-t, illetve kalcium-klorid 10%-os oldatából legalább 5 ml-t 10 percen át. A beadandó elemi kalcium-minimum 90 mg legyen. A beavatkozás ismételhető. A kezelés alatt EKG-monitorozás szükséges. A hatás percekben belül megkezdődik, de 1 óránál nem tart tovább.

2. **A sejtek K-felvételének fokozása.**

a) **isotoniás NaHCO₃-infúzió.** 50–150 mmol 15–30 perc alatti beadása javasolt. A hatás 10 percen belül megindul, és maximum 2 órán át tart. Fontos, hogy isotoniás, és ne hypertóniás oldatot adjunk (utóbbi fokozhatja a hyperkalaemiát), előtte és utána is adjunk intravénásan kalciumot tetania és a további kardiotoxicitást elkerülésére.

b) **Inzulin.** 6 E kristályos inzulin adjunk sc. vagy iv. 50 g glükózinfúzió védelmében (5%-os vagy még inkább 8%-os, de semmiképpen sem jelentősebben hypertóniásabb glükózoldatban). A hatás 15 percen belül indul meg, és 4–6 órán át tart. Számítanunk kell arra, hogy a betegek 75%-ában elhúzódó hypoglykaemia lép fel, ha a vércukrot nem monitorozzuk és nem avatkozunk be.

c) **Béta-adrenergias agonista szer.** 0,5 mg *salbutamol* 100 ml glükózinfúzióban adandó 15 perc alatt, vagy *albuterol* 10–20 mg/4 ml isotoniás sóban, porlasztva. A hatás 15 percen belül indul meg és 2–4 óráig tart.

Az inzulin és a catecholaminok hatása szinergista, de az utóbbiak a vesebetegek egy részében nem hatnak.

Súlyos hyperkalaemiában megengedhetetlen, hogy csak egyetlen ellenszert alkalmazzunk, és a hatás bekövetkeztét vagy annak esetleges hiányát egy órán át figyeljük. Elve több szert kell kombinációban adni és a kiváltott hatás EKG-monitorozással és a szérum (plazma)-K félóránkénti meghatározásával követendő.

3. **A K eltávolítása a szervezetből.**

a) **Diureticum.** Jó vesefunkció esetén *furosemiddel*, beszűkültebb vesefunkció esetén (600 µmol/l szérumkreatinin alatt) 500 mg acetazolamid intravénás adásával bőséges mennyiségű K távolítható el. Az utóbbi beavatkozás okozta bikarbonát-vesztéséget azonban feltétlenül pótolnunk kell intravénásan adott 75 mmol/l NaHCO₃ oldattal. A hatás 1–2 óra alatt indul meg.

b) **Ioncserélő gyanta.** 1–2 mérce Resoniumot adunk per os, vagy beöntéssel kombinálva per rectum. A hatás 1–2 óra alatt indul meg, és legalább 6 órán át tart.

c) **Dialízis.** A hatás azonnal bekövetkezik.

IRODALOM: 1. *Battle, D. C., Arruda, J. A. L., Kurtzman, N. A.:* Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 373–380. – 2. *Choi, M. J., Fernandez, P. C., Patnaik, A. és mtsai:* Trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 703–706. – 3. *Csányi P., Radó J.:* A vérnyomás-csökkentő gyógyszerek interakciói. *Gyógyszereink*, 1991, 41, 33–44. – 4. *Goldfarb, S., Strunk, B., Singer, I. és mtsai:* Paradoxical glucose-induced hyperkalemia: combined aldosterone-insulin deficiency. *Am. J. Med.*, 1975, 59, 744–750. – 5. *Gordon, R. D.:* Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension*, 1986, 8, 93–102. – 6. *Greene, E. L., Kren, S., Hostetter, T. H.:* Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 1063–1068. – 7. *Halperin, M. L., Kamel, S. K.:* Potassium. *Lancet*, 1998, 352, 135–140. – 8. *Haris Á., Radó J.:* Kálium megtakarító diureticumok (spironolacton, triamteren, amilorid). *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 1907–1914. – 9. *Hené, R. J., Boer, P., Koomans, H. A. és mtsai:* Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int.*, 1982, 21, 98–101. – 10. *Kamel, K. S., Halperin, M. L., Faber, M. D.:* Disorders of potassium balance. In *The Kidney Fifth Edition.* Szerk.: Brenner M. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1996, Vol I., 1017–1037. old. – 11. *Laine, J., Holmberg, C.:* Renal and adrenal mechanisms in cyclosporine-induced hyperkalemia after renal transplantation. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1995, 25, 670–676. – 12. *Radó J.:* Gyógyszerek által okozott elektrolyt zavarok. *Orv. Hetil.*, 1988, 129, 25–31. – 13. *Radó, J. P., Gercsák, Gy., Bános, Cs.:* Effect of posture and a mineralocorticoid on the glucose-induced hyperkalemia in man. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 1984, 38, 212–213. – 14. *Radó, J. P.:* Influence of posture on serum potassium changes during standard glucose tolerance test. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.*, 1981, 32, 179–180. – 15. *Radó, J. P., Simatupang, T., Boer, P.:* Increase of serum potassium in the upright posture in selective hypoaldosteronism. *Horm. Metab. Res.*, 1979, 11, 47–51. – 16. *Radó, J. P.:* Effect of mineralocorticoids on the paradoxical glucose-induced hyperkalemia in nondiabetic patients with selective hypoaldosteronism. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.*, 1977, 18, 365–368. – 17. *Radó, J. P.:* A role for the upright posture in the development of glucose induced hyperkalemia: prevention by a mineralocorticoid. *Horm. Metab. Res.*, 1982, 14, 551. – 18. *Radó, J. P.:* Glucose-induced hyperkalemia during captopril treatment. *Arch. Int. Med.*, 1983, 143, 389. – 19. *Radó, J. P.:* Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch. Int. Med.*, 1981, 141, 1721. – 20. *Radó, J. P.:* Glucose induced hyperkalemia in normalaldosteronemic diabetes associated with hyperthyroidism. *Endokrinologie*, 1981, 78, 239–243. – 21. *Radó, J. P.:* Glucose-induced paradoxical hyperkalemia in patients with suppression of the renin-aldosterone system: prevention by sodium depletion. *J. Endocr. Invest.*, 1979, 2, 401–405. – 22. *Radó, J. P.:* Effect of pharmacological doses of aldosterone on the hyperosmolality induced hyperkalemia. *Horm. Metab. Res.*,

1977, 9, 251. – 23. Radó, J. P.: A possible role for insulin in the prevention of glucose-induced paradoxical hyperkalemia during sodium depletion. *Horm. Metab. Res.*, 1980, 12, 338–339. – 24. Radó J.: Fokozódó hyperkalaemia tartós captopril kezelés alatt (pharmacológiás hypoaldosteronismus). *Orv. Hetil.*, 1986, 127, 899–902. – 25. Radó, J. P., Gercsák, Gy., Bános, Cs.: Interplay of various factors in glucose-induced hyperkalemia during captopril treatment. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 1986, 24, 69–76. – 26. Radó, J. P.: Prediction of hyperkalemia associated with prolonged treatment with captopril by glucose-induced acute serum potassium changes. *Exp. Clin. Endocrin.*, 1984, 84, 143–147. – 27. Radó, J. P., Pató, É.: Hypoaldosteronismus syndrome (pseudohypoaldosteronismus) és ún. „4 típusú” renális tubuláris acidosis polycystás vesebajban. *Magy. Belorv. Arch.*, 1983, 36, 145–154. – 28. Radó, J. P., Szende, L., Szücs, L.: Hyperkalemia unresponsive to massive doses of aldosterone and renal tubular acidosis in a patient with chronic interstitial nephritis: clinical and experimental studies. *J. Med.*, 1976, 7, 481–501. – 29. Radó J., Tóth A., Haris A.: Az aldoszteron szerepe a káliumkiválasztásban hipertensióval szövődött krónikus veseelégtelenségben (transtubuláris káliumgradiens). *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2517–2520. – 30. Radó J.: Renális tubuláris acidosis. *Hypertonia-Nephrologia*, 1997, 1, 57–65. – 31. Radó J., Csabuda M.: Gyógyult spironolacton által okozott hyperkalaemiás quadriplegia. *Orv. Hetil.*, 1985, 126, 1967–1974. – 32. Radó J.: A plasma aldosteron változása gyógyszer (metoprolol, captopril) és függőleges testhelyzet hatására. *Kísér. Orvostud.*, 1986, 38, 235–238. – 33. Radó, J. P., Boer, P., Dorhout Mees, E. J. és mtsa: Outpatient hyperkalemia syndrome in renal and hypertensive patients with suppressed aldosterone production. *J. Med.*, 1979, 10, 145–157. – 34. Rodby, R. A.: Antihypertensive treatment in nephropathy of type II diabetes: role of the pharmacological blockade of the renin-angiotensin system. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, 12, 1095–1096. – 35. Schambelan, M., Sebastian, A., Biglieri, E. G.: Prevalence, pathogenesis and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int.*, 1980, 17, 89–101. – 36. Schlueter, W., Keilani, T., Battle, D. C.: Tissue renin-angiotensin systems: theoretical implications for the development of hyperkalemia using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am. J. Med. Sci.*, 1994, 307 (Suppl 1), S81–S86. – 37. Schreiber, M., Schlanger, L. E., Chen, Ch-B. és mtsai: Antikaliuretic action of trimethoprim is minimized by raising urine pH. *Kidney Int.*, 1996, 49, 82–87. – 38. Simatupang, T., Radó, J. P., Boer, P.: Pharmacologic studies in Bartter's syndrome I. Opposite effects of treatment with antikaluretic and aniprostaglandin dugs. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 16, 14–18. – 39. Solyom J., Hosszu É., Gláz E. és mtsai: Pseudohermaphroditismus masculinus hipertensióval: 17 alfa-hydroxiláz defektus. *Gyermekgyógyászat*, 1997, 4, 430–435. – 40. Sonkodi, S., Nicholls, M. G., Cumming, A. M. A. és mtsa: Effect of change in body posture on plasma and serum electrolytes in normal subjects and in primary aldosteronism. *Clin. Endocrinol.*, 1981, 14, 613–620. – 41. Swartz, R.: Fluid, Electrolyte, and acid-base changes during renal failure. és Port F., Young, E. W.: Fluid and electrolyte disorders in dialysis. In *Fluids and electrolytes*. Szerk.: Kokko, J. P., Tannen, R. L. Third Ed., WB Saunders Co., Philadelphia. 1996, 487–532. és 533–560. old. – 42. Szende, L., Radó, J. P., Takó, J. és mtsa: Hyperkalemia and coma associated with renal tubular acidosis in an old patient with refractory edema due to the nephrotic syndrome: furosemide-bicarbonate therapy. *J. Am. Ger. Soc.*, 1972, 20, 102–115. – 43. Szyman, P., Better, O. S., Chaimovitz, C. és mtsa: Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 361. – 44. Tannen, R. L.: Potassium disorders. In *Fluids and electrolytes*. Szerk.: Kokko, J. P., Tannen, R. L. Third Ed., WB Saunders Co., Philadelphia. 1996, 111–199. old. – 45. Zennaro, M.-Ch.: Mineralocorticoid resistance. *Steroids*, 1996, 61, 189–192.

(Radó János dr., Budapest, Hajós utca 25. 1065)

Nitrolingual[®] retard kapszula

2,5 mg nitroglycerinum kapszulánként

Szív koszorúér-betegség

korai és tartós

kezelésére

Nitrolingual retard POHL

Kapszula 60 db

Nitroglycerinum 2,5 mg retard kapszulánként

Orvosi rendelvényre

Alkalmazása az orvos utasítása szerint. Lásd a mellékelt tájékoztatót. Szobahőmérsékleten tartandó. A gyógyszert gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Nitrolingual retard POHL

Kapszula 100 db

Nitroglycerinum 2,5 mg retard kapszulánként

Orvosi rendelvényre.

Alkalmazása az orvos utasítása szerint. Lásd a mellékelt tájékoztatót. Szobahőmérsékleten tartandó. A gyógyszert gyermekek elől gondosan el kell zárni.

12 órás gyógyszermentes időszakot tartva (éjszaka) a nitrát tolerancia kialakulása elkerülhető!

- könnyen bevehető kapszulák
- 8-10 órás terápiás hatástartam
- megnő a fizikai teljesítőképesség
- 90%-os támogatottságú alapgyógyszer
- nincsenek gasztrointesztinális mellékhatások
- jelentősen csökken az angina pectoris rohamok gyakorisága és intenzitása

Részletes információt lásd a gyógyszeralkalmazási előíratban!

Előállító:

G. POHL-BOSKAMP GmbH,

Hohenlockstedt, Németország

POHL BOSKAMP



Képviselet, információ:

REPHARMA

1132 Budapest,

Victor Hugo u. 35. V. 36.

1241 Budapest, Pf. 59.

Tel./Fax: 320-3203; 239-3476

E-mail: repharma@mail.mata.vu

Posztoperatív sugárkezelés okozta mellékhatások radiológiai követése emlőmegtartó műtét után: az emlő MR-vizsgálatának értéke

Polgár Csaba dr.¹, Forrai Gábor dr.², Szabó Éva dr.³, Riedl Erika dr.², Fodor János dr.¹, Fornet Béla dr.² és Németh György dr.¹

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Sugárterápiás Osztály (osztályvezető: Németh György dr.)¹
 Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Radiológiai Osztály (osztályvezető: Fornet Béla dr.)²
 Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Radiológiai Osztály (osztályvezető: Gödény Mária dr.)³

A szerzők emlőmegtartó műtét és posztoperatív tele- és/vagy brachyterápia utáni bőr és parenchymás mellékhatások kiterjedésének, lokalizációjának és mértékének objektív megítélésére alkalmas eljárást dolgoztak ki, valamint a különböző sugárkezelési módszereket hasonlították össze az okozott mellékhatások alapján. 26, T1–2, N0–1 emlőrák miatt operált beteg megoszlása a posztoperatív sugárkezelés szerint a következő volt: 1. 46–50 Gy teleterápia az egész emlőre + 10–16 Gy elektron boost a tumorágyra (5 beteg), 2. 46–50 Gy teleterápia + 10–15 Gy szövetközi HDR-boost (12 beteg), 3. 46–50 Gy teleterápia (12 beteg), 4. 36,4 Gy egyedüli HDR-brachyterápia a tumorágyra (5 beteg). A posztirradiációs mellékhatásokat MRI-vel, mammográfiával, UH-val és fizikális vizsgálattal követték. Az MR-vizsgálatokat 0,5 T készülékkel, dupla emlőtekercsben végezték SE-T1, SE-T2 és 3D-GE szekvenciákkal. Összevetették az MRI-vel és mammográfiával kimutatható, valamint az RTOG/EORTC ajánlásai alapján fizikális vizsgálattal osztályozható mellékhatásokat. Az UH-vizsgálat csak a bőrmegvastagodás és zsírnekrózis diagnosztizálásában bizonyult hasznosnak. A posztirradiációs mellékhatások értékelésében a mammográfia és a fizikális vizsgálat szubjektivitása, illetve alacsony specifitása miatt korlátozott értékű. Az MRI alkalmas módszer a bőrmegvastagodás és fibrosis fókának és kiterjedésének objektív mérésére. MR-vizsgálattal \geq G 2 fokú bőr-, illetve parenchymás mellékhatását 64,5, illetve 32,2%-ban észleltek. Az emlő külső sugárkezelése és a tumorágy egyedüli brachyterápiája által okozott mellékhatások összehasonlító elemzése alapján az egyedüli brachyterápia megfelelő kozmetikai eredményt biztosít. A szerzők ajánlást adnak a bőrmegvastagodás és fibrosis kiterjedésének és mértékének (fokális/diffúz, grade 1–4) megítélésére alkalmas, MR-morfológián alapuló, új „scoring”-rendszerre. Az emlő MRI objektív módszer a posztoperatív sugárkezelés okozta mellékhatások követésére.

Kulcsszavak: korai invazív emlőrák, emlőmegtartó műtét, sugárterápia, mellékhatás, MRI

Radiological follow-up of side effects of postoperative radiotherapy after breast conserving surgery: the value of breast MR-imaging. The aim of the study was to establish an objective method for evaluation the extent, topography and quantity of skin and soft tissue side effects after tele- and/or brachyradiotherapy of the conserved breast and to compare the sequales of different radiation methods. 26 patients operated on for T1–2 N0–1 breast cancer underwent the following kinds of postoperative radiotherapy: 1. 46–50 Gy whole breast teletherapy + 10–16 Gy electron boost (5 patients), 2. 46–50 Gy teletherapy + 10–15 Gy HDR brachytherapy boost (12 patients), 3. 46–50 Gy teletherapy (6 patients), 4. 36,4 Gy sole HDR brachytherapy of the tumour bed (5 patients). The postirradiation side effects were examined by MRI, mammogram, US and physical examination, as well. MRI was performed on a 0.5 T, double breast coil, with SE-T1, SE-T2 and 3D-GE sequences. The findings of MRI and mammography were compared to physically detectable side effects using the RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme. US is useful in the measurement of skin thickening and in the diagnosis of fat necrosis. Mammography and physical examination are very subjective and low specificity methods to evaluate postirradiation side effects. MRI is a suitable and more objective method to detect the real extent and quantity of skin thickening and fibrosis. The incidence of \geq G2 side effects of skin and breast parenchyma were 64.5 and 32.2%, respectively. The differences between the side effects of whole breast irradiation and sole brachytherapy of the tumour bed are also clearly demonstrated. Brachytherapy alone is feasible without compromising cosmetic results. The authors established the MRI criteria for categorization the extent and grade of skin thickening and fibrosis (focal vs diffuse, grade 1–4). Breast MRI is an objective tool for assisting to the evaluation of the side effects of postoperative radiotherapy.

Key words: early invasive breast cancer, breast conserving surgery, radiotherapy, side effect, MRI

Rövidítések: CT = komputertomográf; Gy = Gray; Mgr = mammográfia; MV = megavolt; HDR = nagy dózisteljesítményű (high dose rate); MR = mágneses rezonancia; RTOG/EORTC = Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer; UH = ultrahang; US = ultrasound; SE-T1 = T1 súlyozott spin-echo; SE-T2 = T2 súlyozott spin-echo; SOMA-LENT = Subjective, Objective, Management and Analytic-Late Effect Normal Tissues; TE = echo-idő; TR = repetíciós idő; 3D-GE = 3D-gradiens-echo

A korai emlőrák primer kezelésében az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés az utóbbi két évben általánosan elfogadottá vált. Előnye a mastectomiával szemben, hogy – azonos túlélés mellett – nem csonkoló beavatkozás (7–9, 16, 20, 28). A kombinált (sebészeti és irradiációs) kezelés célja a lokoregionális da-ganatmentesség biztosítása – megfelelő kozmetikai ered-

ménnyel (12, 23, 25–27). Az eredmények értékelésénél így figyelembe kell venni a késői posztoperatív-posztirradiációs mellékhatásokat is.

A betegkövetés során alkalmazott fizikális vizsgálat és a hagyományos képalkotó eljárások (mammográfia, UH) az esetek jelentős részében alkalmasak a helyi daganatkúriájulási korai felismerésére (10), a posztirradiációs mellékhatások elemzésére, osztályozására azonban csak kevés szerző használta őket (4).

Az emlő MR-vizsgálat értéke a lokális recidívák, illetve a posztirradiációs elváltozások (fibrosis, hegszövet, zsírnekrózis) differenciáldiagnosztikájában bizonyított (3, 6, 11, 13, 18, 19, 30). Tanulmányunkban az emlő MRI-vizsgálatával – mint a sebészi és sugárkezelés okozta benignus elváltozások szisztémás megítélésére alkalmas módszerrel – szerzett tapasztalatainkról számolunk be. Értékeljük a különböző sugárterápiás eljárások által okozott parenchymás és bőrmellékhatásokat a dózis és az irradiált céltér fogat függvényében. Ajánlást adunk a posztirradiációs mellékhatások mammográfiás és MR-morfológián alapuló új, objektív osztályozási rendszerére.

Beteganyag és módszer

1997. április 20. és 1999. január 14. között 26 korai (St I–II), invazív emlőrák miatt konzervatíván operált és posztoperatív sugárkezelésben részesített betegnél 28 esetben végeztünk emlő MR-vizsgálatot (két betegnél a vizsgálatot egy évvel később megismételtük). Mivel két betegnél bilaterális emlőrák miatt kétoldali műtét és sugárkezelés történt, így összességében 31 irradiált emlő MR-vizsgálatának leleteit elemeztük. A vizsgálatokat 25 esetben daganat- és tünetmentes asszonyoknál prospektíven végeztük. Recidívára gyanús fizikális és/vagy mammográfiás és/vagy UH-lelet miatt 3 ízben indikáltunk emlő MRI-t. A műtét során titánium klippekkel jelöltük a tumorágy határait (22). A betegek megoszlását az alkalmazott sugárkezelési módszerek szerint az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az alkalmazott besugárzási módszerek indikációja, technikai kivitelezése tekintetében utalunk előző közleményünkre (22). A besugárzás után 3 havonta fizikális vizsgálatot végeztünk. Az MR-vizsgálatot átlagosan 18,5 hónappal (6–35 hónap, középérték: 17 hónap) a műtét után végeztük. Előtte minden esetben emlő-UH és mammográfia történt.

1. táblázat: A betegek megoszlása besugárzási módszerek szerint

Módszerek	n (%)
46–50 Gy teleterápia + 10–16 Gy elektron boost a tumorágyra	5 (17,9)
46–50 Gy teleterápia + 10–15 Gy brachyterápia a tumorágyra	12 (42,8)
46–50 Gy teleterápia a maradék emlőre	6 (21,4)
7 × 5,2 Gy egyedüli brachyterápia a tumorágyra	5 (17,9)
Összesen:	28* (100)

* Két betegnél mindkét emlő kezelésben részesült bilaterális emlőrák miatt

Az MR-vizsgálatokat Elscint Gyrex V-EP 0,5 Teslás berendezéssel, dupla emlőtekeresben végeztük. A munkaképeket axiális síkban, 3 mm-es rétegvastagsággal készítettük. T1 súlyozott spin-echo (SE-T1, TR 600 msec, TE 16 msec), T2 súlyozott spin-echo (SE-T2, TR 3600 msec, TE 104 msec) és T1 jellegű 3D gra-

diens-echo (3D-GE, TR 7 msec, TE 2 msec, flip angle: 15 fok) szekvenciákat alkalmaztunk. A 3D-GE gyors szekvenciákat (1 perc, 40 réteg) natívan, illetve 0 és 7 perc között háromszor ismételve 0,2 mmol/testsúlykg Gadolinium-DTPA kontrasztanyag intravénás beadását követően is elvégeztük, sorozatos subtractióval. A vizsgálatok („post-processing”-gel együtt) átlagosan 70 percet vettek igénybe.

A kapott felvételsorozatokon vizsgáltuk a bőrmegvastagodás és az emlőparenchyma szerkezeti változásainak mértékét, kiterjedését és lokalizációját – összehasonlítva az ellenoldali, kezeletlen emlő képével. Az észlelt elváltozásokat összevetettük a fizikális vizsgálat, a mammográfiás és UH-leletek eredményeivel is.

A fizikális vizsgálatnál észlelhető késői mellékhatásokat (bőrmellékhatás, kötőszöveti fibrosis) az RTOG/EORTC ajánlásai (5) alapján osztályoztuk (2. táblázat).

2. táblázat: A RTOG/EORTC* „scoring”-rendszer a késői irradiációs mellékhatások megítélésére

Grade	Bőr	Bőr alatti kötőszövet
0	nincs mellékhatás	
1	enyhe atrófia, pigmentáció	enyhe fibrosis
2	kp. fokú atrófia, apró teleangiectasia	kp. fokú fibrosis
3	kifejezett atrófia, kiterjedt teleangiectasia	erős fibrosis
4	radiogén fekély	szöveti nekrosis
5	irradiáció okozta halálhoz vezető mellékhatás	

* RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer

3. táblázat: Ajánlás a posztirradiációs mellékhatások mammográfiás és MR-morfológián alapuló osztályozására

Grade*	Bőr	Emlőparenchyma
0	bőrmegvastagodás nincs	elváltozás nincs
1	bőrmegvastagodás ≤ 2 mm	enyhe kötegezethesség és/vagy szerkezeti torzulás
2	bőrmegvastagodás > 2 mm ≤ 4 mm	kifejezett kötegezethesség és szerkezeti torzulás
3	bőrmegvastagodás > 4 mm	MRI: lágyrész-szerű körülírt, homogén képlet Mgr.: körülírt vagy diffúz, homogén denzitás-fokozódás
4	radiogén fekély (hámhiány)	zsírnekrosis

* Grade 5 mellékhatás radiológiai morfológia alapján nem értelmezhető

A hazai és nemzetközi referencia hiányában a mammográfiás és MR-felvételeken látható posztirradiációs bőrmellékhatások és parenchymás elváltozások gradálására a saját tapasztalataink alapján kifejlesztett rendszert használtuk (3. táblázat).

Eredmények

Fizikális vizsgálat

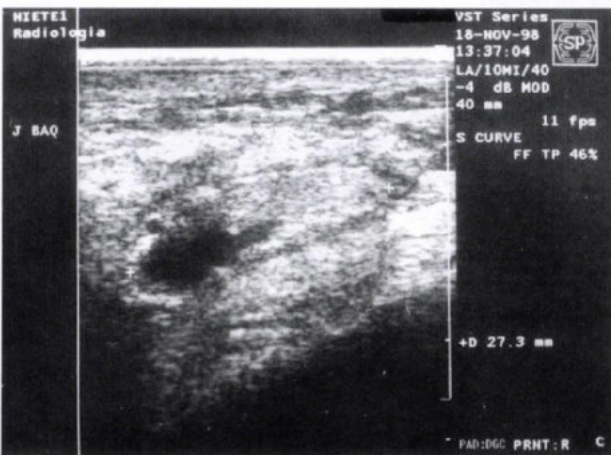
Fizikális vizsgálatnál (inspekció, palpáció) mind a késői mellékhatások, mind a parenchymás elváltozások megítélhetőek és nemzetközileg elfogadott „scoring”-rend-

szer (5) alapján besorolhatóak. Bőrmellékhatást 26/31 esetben (89,9%) nem észleltünk (G0), enyhe fokú (G1) elváltozást 5/31 esetben (16,1%) találtunk. Mind az 5 beteg a 46–50 Gy alapdózison felül kiegészítő dózist („boost”) is kapott a tumorágy területére – szövetközi brachyterápia (3/12 beteg) vagy külső elektronbesugárzás (2/5 beteg) formájában. A csak alapdózissal, illetve az egyedüli brachyterápiával kezelt asszonyoknál bőrmellékhatást nem észleltünk.

G0, G1, illetve G2 fokú fibrosist 12/31 (38,7%), 11/31 (35,5%), illetve 8/31 (25,8%) esetben írtunk le. A közepes fokú (G2) fibrosissal járó esetek megoszlása az alkalmazott sugárkezelés szerint a következő volt: alapdózis + elektron boost – 2/5 beteg; alapdózis + szövetközi boost – 4/5 beteg; csak alapdózis – 1/6 beteg; egyedüli brachyterápia – 1/5 beteg. Fizikális vizsgálattal \geq grade 3 mellékhatást nem találtunk.

Emlő UH

Az emlő UH-vizsgálattal a posztoperatív-posztirradiációs bőrmegvastagodás mértéke és lokalizációja pontosan meghatározható, azonban UH-morfológia alapján a parenchymás mellékhatások nem objektívizálhatóak és nem osztályozhatóak. Az UH-vizsgálat inkább a körülírt képletek (granuloma, zsírnekrozis, helyi daganatképződés) differenciáldiagnosztikájában bizonyult hasznosnak, egyben lehetőséget adva a célzott (citológiai vagy szövettani) mintavételre is (10). Beteganyagunkban gyanús tapintási és mammográfiás lelet miatt erre két ízben került sor. A végső – core-biopsziával és MR-vizsgálattal is megerősített – diagnózis az egyik esetben zsírnekrozis (1. ábra), a másiknál közepes fokú, fokális fibrosis lett.



1. ábra: Zsírnekrozis UH-képe nivóképződéssel

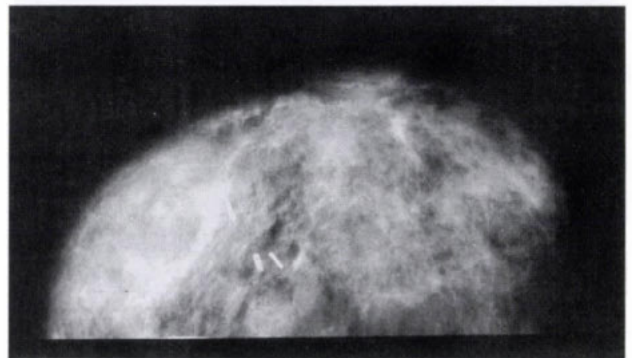
Mammográfia

Mammográfia alapján a sugárkezelés okozta bőrmegvastagodás, illetve annak mértéke minden esetben megítélhető volt, kiterjedése és lokalizációja azonban nem határozható meg pontosan. A bőrmegvastagodás ugyanis mammográfiával csak az emlő bőrének elülső részén – a beeső sugárnyalábra merőleges, tangencionális vonalnak megfelelően – írható le. A laterális, mediális, felső és alsó bőrterületek nehezen ítélték meg, mert ezeken a

részekon az emlő mirigyállománya, illetve a bőr – ez utóbbi be- és kilépéskor is – egymásra vetül a szummációs röntgenfelvételen.

Az általunk meghatározott kritériumok alapján (3. táblázat) G0, G1, G2, illetve G3 fokú bőrmegvastagodást 4/31 (12,9%), 8/31 (25,8%), 17/31 (54,8%), illetve 2/31 (6,5%) esetben találtunk. A G2-3 fokú bőrmellékhatások aránya a különböző kezeléseknek megfelelően: alapdózis + elektron boost – 4/5 beteg; alapdózis + szövetközi boost – 10/12 beteg; csak alapdózis – 2/6 beteg; egyedüli brachyterápia – 3/5 beteg.

Mammográfia alapján a posztoperatív fibrosis súlyosságának objektív besorolása szintén nehezen megítélhető. A felvételeken a mirigyállomány fibrosisa körülírt vagy diffúz kötegezetség és szerkezeti torzulás, illetve súlyosabb esetben fokális vagy diffúz denzitásfokozódás képében jelentkezik (2. ábra). Az objektivitást korlátozza, hogy nemcsak a fibrosis, hanem az irradiáció következtében egyébként is vastosabb bőr, a mastopathiás mirigyállomány, illetve az esetleges lymphoedema szintén denzitásemelkedést okozhat. Mindezek a szummációs képen egymásra vetülve bizonyos esetekben rendkívül megnehezíthetik a korrekt véleményalkotást.



2. ábra: Diffúz irradiációs fibrosis mammográfiás képe – a tumorágnak megfelelően 3 titánium klipp

A mammográfiás felvételek alapján G0, G1, illetve G2 fokú fibrosist 4/31 (12,9%), 16/31 (51,6%), illetve 6/31 (19,4%) betegnél írtunk le. 5/31 (16,1%) esetben a diffúzan fokozott denzitású, mastopathiás emlőállomány miatt a vizsgálat a fibrosis tekintetében nem bizonyult diagnosztikus értékűnek. Az értékelhető eseteknél a G2 fokú fibrosis incidenciája a következő volt: alapdózis + elektron boost – 2/3 beteg; alapdózis + szövetközi boost – 2/11 beteg; csak alapdózis – 0/4; egyedüli brachyterápia – 2/5 beteg. Az egyetlen – későbbiekben UH-gal, MRI-vel és core-biopsziával igazolt – zsírnekrozist mammográfia alapján 2 cm átmérőjű, lokális recidíva lehetőségét felvető denzitásfokozódásként írtuk le.

Emlő MR-vizsgálat

MR-vizsgálattal – SE-T1 és különösen 3D-GE T1 jellegű szekvenciákkal – a bőrmegvastagodás mértékét, pontos kiterjedését és lokalizációját meg tudtuk határozni (3. és 4. ábra). A 3. táblázatban megadott kritériumok alapján G0, G1, G2, illetve G3 fokú bőrmegvastagodás 3/31



3. ábra: Posztirradiációs mellékhatások MR-felvétele T1-jellegű, 3D-GE szekvenciával: A bal oldalon 3–7 mm-es diffúz bőrmegvastagodás és fokális G1 fibrosis a tumorágyban, a jobb oldalon 2–6 mm-es, diffúz bőrmegvastagodás és diffúz G2 fibrosis (bilaterális emlőrák miatt a bal emlő 50 Gy teleterápiában és 12 Gy szövetségi irradiációban, a jobb emlő 50 Gy teleterápiában és 10 Gy elektron boost sugárkezelésben részesült; követési idő: 27 hónap)

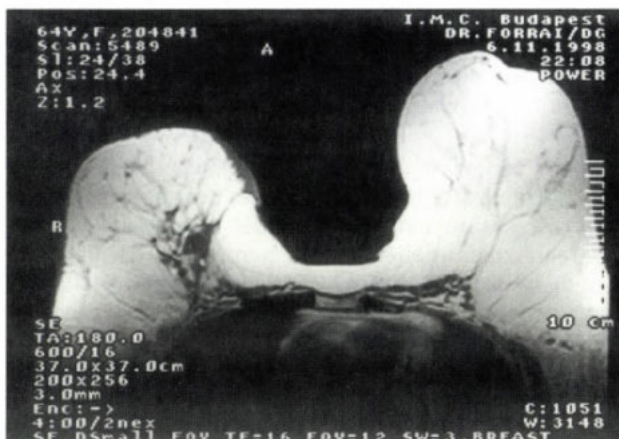


4. ábra: Posztirradiációs mellékhatások MR-felvétele SE-T1 szekvenciával: A bal oldalon az elektron boost mezőnek megfelelően fokális, 3 mm-es bőrmegvastagodás, a tumorágyban fokális, G2 fibrosis (50 Gy alapdózis és 16 Gy elektron boost után; követési idő: 17 hónap)

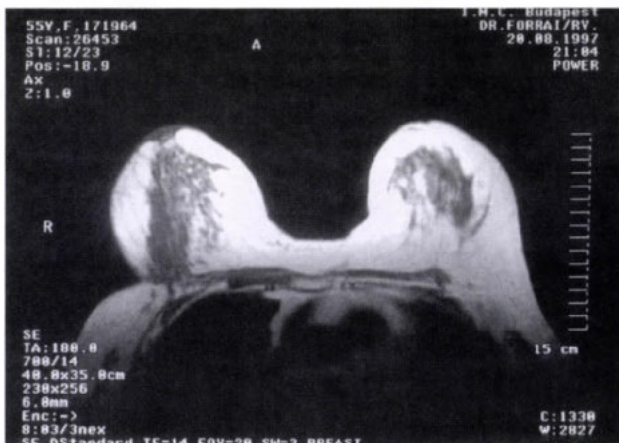
(9,7%), 8/31 (25,8%), 15/31 (48,4%), illetve 5/31 (16,1%) esetben fordult elő. G2–3 bőrmellékhatások megoszlása az alkalmazott sugárkezelés szerint a következő volt: alapdózis + elektron boost – 5/5 beteg; alapdózis + szövetségi boost – 11/12 beteg; csak alapdózis – 2/6 beteg; egyedüli brachyterápia – 2/5 beteg. Megjegyezzük, hogy az egyedüli brachyterápiával kezelt betegcsoportban a bőrmegvastagodás mindig körülírt volt, míg a teleterápiával (is) kezelt betegeknél inkább a diffúz forma fordult elő gyakrabban.

Az emlőállomány morfológiája, anatómiája és a mirigyállomány fibrosisának mértéke, kiterjedése és a tumorágyhoz viszonyított lokalizációja az SE-T1 és 3D-GE T1-jellegű szekvenciákon jól megítélhető volt. A fibrosis enyhe vagy kifejezett kötegezetség, illetve súlyosabb formában lágyszövetű körülírt, homogén képlet formájában ábrázolódott a munkaképeken (3. és 4. ábra). Az MR-leletek alapján G0, G1, G2, G3 illetve G4 fokú fibrosist 2/31 (6,5%), 19/31 (61,3%), 8/31 (25,8%), 1/31 (3,2%) esetben diagnosztizáltunk.

A G2–4 fokú parenchymás elváltozások előfordulása sugárkezelés szerint: alapdózis + elektron boost – 3/5 beteg; alapdózis + szövetségi boost – 4/12 beteg; csak alapdózis – 1/6 beteg; egyedüli brachyterápia – 2/5 beteg. Megjegyezzük, hogy az egyedüli brachyterápiával kezelt betegeknél a fibrosis minden esetben a tumorágyra és annak közvetlen környezetére korlátozódott, szemben a másik három – teleterápiával is kezelt – betegcsoporttal, ahol a fibrosis inkább diffúz, a teljes mirigyállományt érintő formában jelent meg. Az egyetlen – egyébként panaszt nem okozó – tumorágyra lokalizált zsírnekrozist egy 50 Gy teleterápiában és 15 Gy szövetségi kiegészítésben is részesült betegnél diagnosztizáltuk (5. ábra).



5. ábra: Zsírnekrozis MR-képe SE-T1 szekvenciával: Jobb oldalon a tumorágyban 10 x 20 mm-es zsírnekrozis nivóképződéssel, mediálisan 6 mm-es, lokalizált bőrmegvastagodás (50 Gy teleterápia és 15 Gy szövetségi irradiáció után; követési idő: 18 hónap)



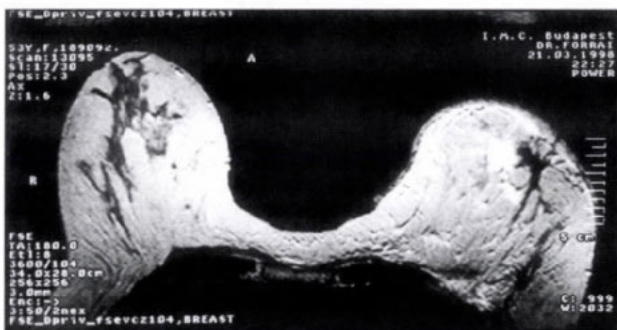
6. ábra: Posztirradiációs mellékhatások MR-képe SE-T1 szekvenciával: Jobb oldalon a fokális G3 fibrosis és a mirigyállomány jól elkülönül, perimamillárisan 3–6 mm-es bőrmegvastagodás (50 Gy teleterápia és 14 Gy elektron boost után; követési idő: 13 hónap)

Alkalmazott MR-szekvenciák érzékenysége

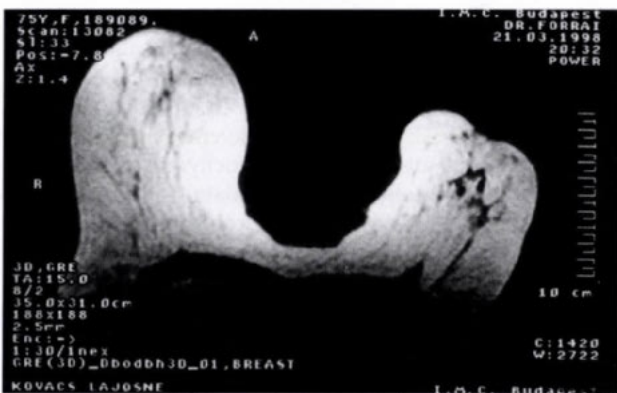
A SE-T1 szekvencia bizonyult a legérzékenyebbnek az emlőállomány fibrosisának megítélésében. A mastopathiás emlőben kialakult fibrosis esetén azonban a két elváltozás megkülönböztetése neheztelt volt (6. ábra).

Parenchymadús, fokozottan „denz” emlő esetén a mirigy-állomány és a fibrotikus kötegek még pontosabb elkülönítésére az utolsó betegeknek már általunk is alkalmazott T2* súlyozott szekvencia lehet alkalmas (15). Az egyetlen, műtét után fél éven belül (ún. „akut fázisban”), diffúz induratio miatt indikált vizsgálat során a T1-súlyozott munkaképeken nem tudtunk differenciálni a mirigyállomány, fibrosis és folyadék (seroma) között. SE-T1 felvételeken a tumorágyba helyezett titánium klippek 1–2 mm-es jelmentes területként ábrázolódtak, sőt néhány esetben nem is okoztak műterméket. A bőrmegvastagodás szintén megfelelő minőségben ábrázolódtak, mérhető volt.

Az emlődiagnosztikában egyébként rutinszerűen nem alkalmazott SE-T2 szekvencia a kezelések okozta késői mellékhatások megítélésére alkalmas volt. Folyadékra érzékeny szekvenciaként azonban hasznosnak bizonyult a posztirradiációs „akut fázisban” a korai mellékhatások (oedema, seroma) diagnosztizálásában (7. ábra).



7. ábra: Szubakut irradiációs mellékhatások MR-képe SE-T2 szekvenciával: Bal oldalon a 6 mm-es, oedemas bőrmegvastagodás és a parenchymás seroma magas jelintenzitással ábrázolódik (46 Gy teleterápia és 10 Gy szövetközi boost után; követési idő: 6 hónap)



8. ábra: Irradiációs mellékhatások MR-képe T1 jellegű 3D-GE szekvenciával a tumorágy egyedüli brachyterápiája után: Bal oldalon minimális fokú, tumorágyra lokalizált fibrosis, a 2 titánium klippnek megfelelően két 4 mm átmérőjű jelkiesés, bőrmellékhatás nincs (követési idő: 17 hónap)

A 3D-GE, T1 jellegű, gyors szekvencia a bőrmegvastagodás megítélésére alkalmasabb volt, mint a SE-szekvenciák. A parenchymás késői elváltozások szintén jó minőségben ábrázolódtak. A fémklippek kissé nagyobb (2–4 mm-es), de a diagnosztikus véleményalkotást még nem zavaró jelkiesést okoztak (8. ábra). A dinamikus (kont-

raszto) vizsgálat és a subtractió képek azokban az esetekben nyújtottak fontos többletinformációt, amikor a vizsgálat célja a helyi daganatkiújulás kizárása volt. Benignus elváltozások (fibrosis, granuloma, zsírnekrózis) a kontrasztanyagot nem, vagy csak késői fázisban halmozzák szemben a tumorszövettel, amely korai fázisban is magas jelet ad (3, 6, 10, 11, 13, 18, 19, 30).

Emlő MRI versus fizikális vizsgálat szenzitivitása

A bőrmellékhatások megítélésében az MR-vizsgálat 27/31 (87,1%) esetben 1–3 fokozattal nagyobb elváltozást jelzett, mint a fizikális vizsgálat. A fibrosis tekintetében pedig 14/31 (45,2%) esetben bizonyult érzékenyebbnek a tapintási leletnél.

Emlő MRI versus mammográfia szenzitivitása

A bőrmegvastagodás MR-vizsgálattal és mammográfiával mért értéke az esetek jelentős részében – 25/31 (80,6%) esetben – azonos volt, azonban a bőrelváltozás kiterjedését és pontos lokalizációját csak az MR-képek alapján tudtuk meghatározni. A fibrosis osztályozásában az MR-vizsgálat 6/31 (19,4%) esetben volt érzékenyebb, további 5 esetben (16,1%) mammográfia alapján – a fokozott denzitású emlők miatt – az állományi fibrosis nem volt megítélhető.

Megbeszélés

Számos tanulmány bizonyította, hogy a korai, invazív emlőrák kezelésében az emlőmegtartó műtét és sugárkezelés a helyi daganatmentesség és túlélés vonatkozásában is hasonló eredményt biztosít, mint a mastectomia (7–9, 20, 28). A szervmegtartó kezelés értékelésekor a kozmetikai eredményt, illetve a szükségszerűen jelentkező mellékhatásokat is figyelembe kell venni (2, 12, 17, 23, 25–27). A késői irradiációs mellékhatásokról szóló publikációk eredményei azonban gyakran nem hasonlíthatók össze, mivel az egyes tanulmányokban más-más szubjektív osztályozási rendszert (scoring-system) használnak (2, 12, 17, 23, 25–27). Az utóbbi években az RTOG és EORTC nemzetközi együttműködésével létrehozott egy, a késői irradiációs mellékhatások egységes osztályozására alkalmas rendszert (SOMA-LENT), de ennek alkalmazhatósági vizsgálata (validálása) még folyamatban van, és a klinikai gyakorlatban még nem terjedt el általánosan (21, 24).

A dinamikus MR-mammográfia szenzitivitása 95–97%-os a primer emlőtumorok és a helyi daganatkiújulás diagnosztikájában (10, 30). A nemzetközi irodalomban eddig egyedül *Johansen és mtsai* vizsgálták a módszer alkalmazhatóságát a posztirradiációs fibrosis osztályozására (14). Kisszámú (14 beteg), radikálisan operált esetüknél a mellkasfali fibrosis fokát kvantitatív módszerrel elemezték. Tapasztalataik szerint a besugárzott subcutis számított T2-értéke (relaxációs ideje) a kezeletlen oldalhoz képest szignifikánsan csökkent ugyan, de a csökkenés numerikus értéke nem függött össze a klinikailag észlelhető elváltozás fokával, így a módszert az irradiációs fibrosis követésére nem találták alkalmasnak.

Jelen tanulmányban emlőmegtartás után elsőként teszteltük az emlő MR-vizsgálatát a sugárkezelés okozta mellékhatások osztályozására. *Johansen és mtsai*val szem-

ben dupla emlőtekerccsel a maradék emlőt vizsgáltuk, többfajta és más szekvenciákat alkalmazva. A kezelt és kezeletlen emlőről nyert munkaképeket összehasonlítva, a morfológiai különbségek kvalitatív elemzése segítségével mind a bőrmegvastagodás, mind az állományi fibrosis-zsírnekrozis osztályozására alkalmas rendszert dolgoztunk ki (3. táblázat).

A különböző vizsgálati módszerek összehasonlítása alapján az emlő UH a késői parenchymás mellékhatások súlyossági besorolására alkalmatlan. Természetesen a primer emlődaganatok és lokális recidívák célzott, invazív diagnosztikájában az UH-vizsgálat értéke vitathatatlant (10). A fizikális vizsgálat és a mammográfia az emlő MRI-nél gyengébb szenzitivitását és kevésbé objektívizálható módszerek a bőr és az emlő parenchyma károsodási fokának megállapítására.

A fizikális vizsgálat elérhetősége, egyszerűsége és általános elfogadottsága miatt továbbra is a sugárkezelés okozta mellékhatások követésének alapja. Ráadásul egyes korai (erythema, pigmentáció) és késői (teleangiectasia) elváltozások képalkotó eljárások nehezen vagy egyáltalán nem ábrázolódnak.

Carlotti és mtsai 79 betegnél az évente végzett mammográfiás felvételeket elemezve a következőket állapították meg: a sugárkezelés után fél éven belül a bőrmegvastagodás incidenciája 100%, ami a követés negyedik évére 50%-ra csökkent. Lokalizált irradiációs fibrosis 74%-os, a diffúz forma pedig 14%-os gyakorisággal fordult elő a negyedik évben (4). Tanulmányunkban az átlagosan 18,5 hónapos követési idővel készített mammográfiás felvétel 27/31 (87,1%) esetben jelzett ≥ 2 mm-es bőrmegvastagodás, a $\geq G1$ fibrosis incidenciája ugyancsak 87,1% volt. A két vizsgálat eredményei közötti különbség egyik oka a követési idők különbözősége (48 versus 6–35 hónap) lehet. A másik ok az általunk ajánlott, objektív osztályozási rendszer (3. táblázat) konzekvens alkalmazása, ami a minor (G1) elváltozásokat is figyelembe veszi.

Az MR-vizsgálattal preklinikai, tünetmentes szakasban is mérhető és osztályozható a besugárzás okozta bőr- és parenchymás elváltozások. A 3D-GE T1-jellegű szekvenciával az epidermis és dermis megvastagodása mm-es pontossággal mérhető. Az ép, kezeletlen emlőbőr említett két rétege 1–2 mm vastagságú (1). Tapasztalataink szerint az operált és irradiált emlő bőre 6–35 hónappal a műtét után 28/31 (90,3%) esetben 2 mm-nél vastagabb (2,5–7 mm) volt. Paradoxnak tűnik, hogy képalkotó eljárással csaknem minden esetben bőrmegvastagodást észleltünk, holott fizikálisan és patológiai értelemben a bőr késői válasza az epidermis elvékonyodása, a dermis atrófiája és ereinek dilatációja (teleangiectasia) (1). Megjegyezzük, hogy eseteinkben fizikális vizsgálattal bőratrófiát, illetve teleangiectasiát nem észleltünk. Valószínűleg a modern eszközökkel és módszerekkel (lineáris gyorsító, 6–9 MV foton sugárkvalitás, konformális boost) végzett besugárzás az általunk leadott dózisok mellett jelentősen csökkenti a késői bőrmellékhatások gyakoriságát és súlyosságát.

MRI-vel eseteink 93,5%-ában (29/31 esetben) észleltünk a subcutan zsírszövet és mirigyállomány fibrosisára utaló morfológiai jeleket. A MR-vizsgálat szenzitivitása jelentősen felülmúlja a fizikális és egyéb képalkotó eljá-

ráások érzékenységét az irradiációs parenchymás mellékhatások kimutatásában. Természetesen a sugárkezelés emlő MR-morfológiájának időbeli változásának végleges megismeréséhez betegeinket egy-másfél évente ismételt vizsgálatokkal minimálisan 5 évig szükséges követni.

Borger és mtsai szerint emlőmegtartó műtét után a kozmetikai eredményeket befolyásoló két legfontosabb, sugárkezeléssel összefüggő tényező az abszolut és a besugárzott térfogat nagysága (2). Jelen tanulmány alapján a különböző besugárzási módszerek által okozott késői mellékhatások vonatkozásában – az egyes betegcsoportok alacsony esetszáma miatt (1. táblázat) – végleges következtetéseket még nem lehet levonni, azonban előzetes eredményként bizonyos tendenciákat megfigyelhettünk. MR-morfológia alapján az elektron boosttal is kezelt betegeknél mind bőrmellékhatás, mind fibrosis gyakrabban fordult elő, mint szövetségi boost esetén (4. táblázat). Wazer és mtsai nagy beteganyagban hasonló tapasztalatokról számoltak be (28). Az egyedüli brachyterápiával és a külső besugárzással 46–50 Gy alapdózissal kezelt betegeknél a mellékhatások incidenciája összemérhető, különösen akkor, ha figyelembe vesszük, hogy a kizárólagos szövetségi irradiáció okozta elváltozások mindig körülírt területet, limitált térfogatot érintenek (4. táblázat).

4. táblázat: MR-vizsgálattal detektált $\geq G2$ mellékhatások az alkalmazott besugárzási módszer szerint

Besugárzási módszer	Bőrmellékhatás	Fibrosis
Alapdózis + elektron boost	5/5	3/5
Alapdózis + szövetségi boost	11/12	4/12
Alapdózis	2/6	1/6
Egyedüli brachytherápia	2/5*	2/5*

* Minden esetben körülírt, a szúrponthoz, illetve a tüzelés területére korlátozott elváltozások

Összefoglalva az emlő MR-vizsgálatát alkalmasnak találtuk a késői posztoperatív-posztirradiációs mellékhatások objektív diagnosztizálására és súlyosságuk osztályozására. A 3D-GE T1 jellegű szekvenciát a bőrmellékhatások, a SE-T1 szekvenciát a parenchymás elváltozások detektálására javasoljuk. A tapasztalataink alapján kifejlesztett osztályozási rendszert kipróbálásra érdemesnek tartjuk. Segítségével objektíven mérhetőek a sugárkezelés következtében kialakult morfológiai eltérések. Természetesen figyelembe véve a magyarországi vizsgálati kapacitást és a módszer költségigényét, az emlő MR-vizsgálat rutinszerű alkalmazása egyelőre nem várható, azonban prospektív vizsgálatokban a klinikai gyakorlatban is közvetlenül felhasználható eredményeket nyerhetünk ezen – indikációs területét tekintve még nem teljesen kiforrott – képalkotó eljárás segítségével.

IRODALOM: 1. Archambeau, J. O., Pezner, R., Wasserman, T.: Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 1171–1185. – 2. Borger, J. H., Kemperman, H., Smitt, H. S. és mtsai: Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, 30, 1073–1081. – 3. Buckley, D. L., Musurakis, S., Horsman, A.: Effect of temporal resolution on the diagnostic efficiency of contrast-enhanced MRI in the conser-

vatively treated breast. *J. Comp. Ass. Tomogr.*, 1998, 22, 47–51. – 4. *Carlotti, G. A., Siragusa, A., Grillo Ruggieri, F. és mtsai*: The mammographic images of the irradiated breast after conservative therapy for carcinoma. *Radiol. Med.*, 1993, 86, 101–105. – 5. *Cox, J. D., Stetz, J., Pajak, T. F.*: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 1341–1346. – 6. *Dao, T. H., Rahmouni, A., Campana, F. és mtsai*: Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: Differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1993, 187, 751–755. – 7. *Fisher, B., Redmond, C., Poisson, R. és mtsai*: Eight year results of a randomised trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Eng. J. Med.*, 1989, 320, 822–828. – 8. *Fodor J.*: A sugárterápia szerepe az operábilis emlőrák kezelésében. *Orv. Hetil.*, 1996, 24, 1303–1307. – 9. *Fodor J., Major T., Polgár Cs. és mtsai*: Az emlőrák lokális kiújulása emlőmegtartó műtét után: a sugárterápia értékelése. *Magyar Onkológia*, 1998, 42, 225–228. – 10. *Forrai G., Chopier-Richaud, J., Zana K. és mtsai*: A korai emlőrák legújabb szemléletű, fokozottan invazív radiológiai diagnosztikája. *Orv. Hetil.*, 1996, 30, 1627–1631. – 11. *Gilles, R., Guinebretiére, J. M., Shapeero és mtsai*: Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: Preliminary results in 26 patients. *Radiology*, 1993, 188, 473–478. – 12. *Habibollahi, F., Phil, M., Mayles, H. M. O. és mtsai*: Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, 14, 91–296. – 13. *Heywang-Köbrunner, S. H., Schlegel, A., Beck, R. és mtsai*: Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J. Comp. Ass. Tomogr.*, 1993, 17, 891–900. – 14. *Johansen, J., Taagehøj, F., Christensen, T. és mtsai*: Quantitative magnetic resonance for assessment of radiation fibrosis after post-mastectomy radiotherapy. *Br. J. Radiol.*, 1994, 67, 1238–1242. – 15. *Kuhl, C. K., Bieling, H., Gieseke, J. és mtsai*: Breast neoplasms: T2* susceptibility-contrast first-pass perfusion MR imaging. *Radiology*, 1997, 202, 87–95. – 16. *Mayer Á., Polgár I., Németh Gy. és mtsai*: Rosszindulatú emlődaganatok konzervatív sebészeti kezelést követő nagy aktivitású szövetközi afterload sugárkezelése. *Magyar Onkológia*, 1991, 35, 82–86. – 17. *Moody, A. M., Mayles, W. P. M., Bliss, J. M. és mtsai*: The influence of breast size on late radiation effects and association with

radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother. Oncol.*, 1994, 33, 106–112. – 18. *Murray, A. D., Redpath, T. W., Needham, G. és mtsai*: Dynamic magnetic resonance mammography of both breasts following local excision and radiotherapy for breast carcinoma. *Brit. J. Radiol.*, 1996, 69, 591–600. – 19. *Müller, R. D., Barkhausen, J., Sauerwein és mtsai*: Assessment of local recurrence after breast conserving therapy with MRI. *J. Comp. Ass. Tomogr.*, 1998, 22, 408–412. – 20. *Németh Gy.*: A sugárterápia indikációja a korai emlőrák konzervatív műtétje után. *LAM*, 1993, 3, 234–235. – 21. *Pavy, J. J., Denekamp, J., Letschert, J. és mtsai*: Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 1043–1047. – 22. *Polgár Cs., Sulyok Z., Somogyi A. és mtsai*: Az intraoperatív tumorágyjelölés jelentősége az emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelésben: Új irányzatok az intersticiális brachyterápiában. *Magyar Onkológia*, 1998, 42, 25–29. – 23. *Rocheferdière, A., Abner, A. L., Silver, B. és mtsai*: Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992, 23, 925–931. – 24. *Rubin, P., Constine, L. S., Fajardo, L. F. és mtsai*: Overview: late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 1041–1042. – 25. *Sacchini, V., Luini, A., Agresti, R. és mtsai*: The influence of radiotherapy on cosmesis after breast conservative surgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 33, 59–64. – 26. *Sarin, R., Dinshaw, K. A., Shrivastava, S. K. és mtsai*: Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, 27, 285–292. – 27. *Taylor, M. E., Perez, C. A., Halverson, K. J. és mtsai*: Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 753–764. – 28. *Veronesi, U., Banfi, A., Del Vecchio, M. és mtsai*: Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer. *Eu. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1986, 22, 1085–1089. – 29. *Wazer, D. E., Kramer, B., Schmid, C. és mtsai*: Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, 39, 381–393. – 30. *Weinreb, J. C., Newstead, G.*: MR imaging of the breast. *Radiology*, 1995, 196, 593–610.

(Polgár Csaba dr., Budapest, Ráth György u. 7–9. 1122)

A Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ)

1999. évi interdiszciplináris fórumorozatának befejező programját

a Magyar Fogorvosok Egyesületével

közös szervezésben rendezi

„Az általános rizikótényezők hatása a fogazat és a szájüreg állapotára és a dentális betegségek mint az általános szervezeti betegségek rizikótényezői”

Közreműködők:

Magyar Belgyógyász Társaság
Magyar Kardiológusok Társasága
Magyar Atherosclerosis Társaság
Magyar Stroke Társaság
Magyar Nőorvos Társaság
Magyar Diabetes Társaság

Időpont: 1999. november 25. 10.00–15.00 óra

Helyszín: MOTESZ Székház, 1055 Budapest V., Kossuth L. tér 6–8. I. em. 135. sz. terem

Moderátor: Dr. Bánóczy Jolán egyetemi tanár

Levezető elnök: Dr. De Châtel Rudolf egyetemi tanár

Kerekasztal beszélgetés fő témája: A klasszikus gócelmélet az új kutatások tükrében

Vitaindító előadást tart: Dr. Gergely Péter egyetemi tanár

Sumetrolim®

sulfamethoxazol + trimethoprim



BÍZHAT BENNE

Generációkat köt össze

További információ: EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékosztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20. • Tel: 260-2282 • Fax: 265-2192



Tünetmentes peteúrfertőződés kapcsolata a szüléskimenettel

Horváth Boldizsár dr., Kneffel Pál dr., Grasselly Magdolna dr.¹, Csanaky György dr.² és Lakatos Ferenc dr.³

Vas megyei Markusovszky Kórház, Szombathely, Szülészet-Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Kneffel Pál dr.)
Csecsemő- és Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Oroszlán György dr.)¹
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Csanaky György dr.)²
ÁNTSZ Vas megyei Intézete (igazgató: Molnár László dr.)³

A szerzők 1995–1998 között lezajlott 984 szülésből (758 érett, 226 koraszülés) származó magzati mellékreszek hisztológiai vizsgálatát, valamint császármetszés során a peteútból nyert 918 bakteriológiai mintavétel eredményét értékelték. A hisztológiai vizsgálat 200 esetben (20,3%-ban) igazolt peteúrfertőzést. Érett szülés esetén csak 15,7%-ban (119 a 758-ból), koraszülésben szignifikánsan gyakrabban, 35,8%-ban (81 esetben a 226-ból), igazolódott hisztológiai chorioamnionitis (χ^2 26,6, $p < 0,01$). A peteútból származó bakteriológiai mintavétel 19,7%-ban volt pozitív (181 a 918-ból). A 2500 g alatti születési súly esetén ezt szignifikánsan gyakoribbnak találták (40,3%-ban, 54 a 133-ból, χ^2 : 25,2 $p < 0,01$). 133 koraszülésnél történt meg mind a hisztológiai, mind a bakteriológiai vizsgálat. Ezek között 7 esetet (5,3%) találtak, ahol hisztológiai chorioamnionitis ellenére, a peteúrból kórokozó mikroba nem volt igazolható, és csupán két esetet (1,5%), ahol bár a peteúrból kórokozó baktérium jelenléte igazolódott, de peteúrfertőződésre utaló szövettani jeleket nem észleltek. Eredményeiket egy korábbi (1981–1983) hasonló vizsgálatukkal is részben összehasonlítva megállapítják, hogy a latens méhen belüli fertőzések felderítése és kezelése érdekében tett intézkedések csak részben voltak eredményesek.

Kulcsszavak: intraamniális fertőzés, hisztológiai chorioamnionitis, bakteriális fertőzés, szüléskimenetel

Silent amniotic infection related to pregnancy outcome. Placental histology in 984 pregnancies (758 term and 226 preterm) occurring during the years 1995 to 1998 was investigated and amniotic cavity cultures were taken during 918 cesarean sections. Histology revealed placental infection in 20.3% of placentas. Chorioamnionitis was confirmed in 119 out of 758 term pregnancies (15.7%) while in 81 out of 226 preterm pregnancies (35.8%); the difference is highly significant ($\chi^2 = 26,6$, $p < 0,01$). Bacteriological culture resulted in bacterial growth in 19.7% of all cases (181/918), its frequency was significant higher in premature births (54/133, 40.3% $\chi^2 = 25.2$, $p < 0.01$) as compared with pregnancies carried to term. Recovery of any organism from the amniotic cavity was strongly associated with chorioamnionitis confirmed by histology. Comparison of the rates of indicating placental infection found in this study and a study performed between 1981 and 1983, showed that the program aiming at detection and treatment of silent intrauterine infection has only partially been successful.

Key words: intra-amniotic infection, histologic chorioamnionitis, microbial infection, pregnancy outcome

A szülés körüli magzati halálozás döntő többsége a koraszüléssel kapcsolatos. A szülés idő előtti megindulása, az éretlen és koraszülés napjainkban is az egyik legnagyobb kihívás a szülésorvosi gyakorlatban. Az a lehetőség, hogy hüvely, méhnyaki, peteúri fertőzés vagy akárcsak potenciálisan patogén kórokozók megtelepedése szerepet játszanak a koraszülés megindulásában vagy bekövetkezésében, az elmúlt két évtizedben bizonyossá vált (1, 5, 10, 12, 13, 14, 21, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 41, 42).

Az elmúlt 20 évben több irányban vizsgáltuk az anyai genitális ferőzések szerepét koraszülések esetén, továbbá kiszélesítettük a fertőzések felderítésének és kezelésének gyakorlatát (15, 16, 17, 18). E gyakorlat során mód nyílt törekvéseink eredményét is tanulmányozni.

Anyag és módszer

1995. január 1. és 1998. december 31. között a Vas megyei Markusovszky Kórház Szülészeti Osztályán lezajlott koraszüléseknél (2500 gramm alatti születési súly), vala-

mint ha császármetszésre került sor, elvégeztük a magzati mellékreszek (lepény, köldökzsinór, magzatburok) hisztológiai vizsgálatát. Így 984 magzati mellékresz kórszövettani vizsgálati eredményével rendelkezünk, közülük 758 érett szülés, 226 koraszülés volt. Hisztológiai kép alapján a gyulladás kritériumainak a köldökzsinór, a magzatburok, illetve a placentabolyhok területén meglévő neutrofil beszűrődést tekintettük, melyhez az előrehaladottabb esetekben necrosis és reparatív szöveti elváltozások (granulációs szövetképződés, fibroblast-proliferáció, illetve fibrosis) csatlakozhatnak (8).

A vizsgált időszakban császármetszés esetén a méh paszszív szakaszán ejtett harántmetszés területéről, a peteútból bakteriológiai vizsgálatra mintát vettünk. Összesen 918 bakteriológiai mintavétel eredményét értékeltük. A bakteriológiai mintavétel vattatamponon, Stuart-transzport közegben történt. A mintát tenyésztéssel aerob és anaerob baktériumok, mycoplasmák és sarjadzó gombák irányában vizsgáltuk. A tenyésztést és a törzsek identifikálását az érvényben lévő Módszertani Útmutatóban (24), illetve mikrobiológiai kézikönyvekben (31) leírtak szerint végeztük.

A peripartalis anyai, illetve connatalis magzati fertőzések eseteiben a fertőzés klinikai és laboratóriumi jeleit észleltük. Bakteriális kolonizációt önmagában nem tekintettük infekció jelének.

Vizsgáltuk a szülés lezajlása után, csak szövettani vizsgálattal megfigyelhető ún. latens magzati mellékrészgyulladás (silent chorioamnionitis) jelenlétét és arányát a különböző terhességi korban lezajlott koraszüléseink, valamint császármetszések esetén. Ugyancsak analizáltuk a peteürben a metszsvonal magasságában bakteriológiai módszerrel kimutatható kórokozók jelenlétét és arányát a különböző terhességi korban elvégzett műtéteink kapcsán. Vizsgálati eredményeinket egy korábbi (1981–1983) hasonló vizsgálatunk eredményeivel is részben összehasonlítva értékeltük.

A beteganyagunkban megvizsgáltuk a nyolc órán túli, idő előtti burokrepedések arányát, de nem vizsgáltuk a burokrepedés típusát (magas vagy centrális). Idő előtti burokrepedéssel szövődött koraszülés esetén exspektatív, érett szülés esetén aktív kezelési módon járunk el. Ugyancsak vizsgáltuk a szülés előtti és a szülés lezajlását követő anyai genitális és húgyúti fertőzések jelenlétét és arányait, különös tekintettel az anaerob vaginosisra, cervicitisre és a szignifikáns aszimptomatikus bakteriuriára, melyek vizsgálatát korábbi közleményünkben részletesen ismertettünk (13). Vizsgálatainkból kizártuk a szülés előtt már klinikai vizsgálatok alapján nyilvánvaló intrauterin fertőzésekkel szövődött eseteinket.

Matematikai analízishez a χ^2 tesztet alkalmaztuk.

Eredmények

Az első táblázatban foglaltuk össze az 1995. január 1. és 1998. december 31. között végzett összes hisztológiai és bakteriológiai vizsgálat megoszlását a szüléskimenetel függvényében (kora- vagy érett szülés), és a fertőzés szempontjából lényeges klinikai adatokat.

Idő előtti burokrepedés és a terhesség alatti anyai urogenitalis fertőzések szignifikánsan gyakrabban fordultak elő mind a szövettani, mind a bakteriológiai vizsgálati betegcsoportban, koraszüléssel végződött esetekben. De sem anyai, sem veleszületett újszülöttkori fertőzésekben nem észleltünk matematikai különbséget érett, illetve koraszülött esetén (1. táblázat).

Bár az idő előtti burokrepedés, a genitális és húgyúti és az újszülöttkori fertőzések gyakrabban fordultak elő hisztológiai chorioamnionitis jelenléte és pozitív bakteriológiai leoltási eredmények mellett, de ez a különbség matematikailag csupán idő előtti burokrepedés vonatkozásában volt igazolható (2. táblázat).

984 magzati mellékrész szövettani vizsgálata során a hisztológiai vizsgálat 200 esetben (20,3%-ban) peteürfertőzést igazolt. Érett szülés esetén 15,7%-ban (119 a 758-ból), koraszülésben 35,8%-ban (81 esetben a 226-ból) igazolódott hisztológiai chorioamnionitis. A két csoport között matematikailag erősen szignifikáns különbség volt (χ^2 : 26,6, $p < 0,01$). Ha a gyakoriságot csak 2500 gram alatt születettek körében vizsgáljuk – ami az előző vizsgálati periódus adataival min-

1. táblázat: Betegeink főbb klinikai adatai a két betegcsoportban, valamint a szüléskimenetel

Klinikai adatok	A lepény szövettani vizsgálata		A peteür bakteriológiai leoltása		
	Vizsgált esetszám	koraszülés n = 226 (%)	érett szülés n = 758 (%)	koraszülés n = 133 (%)	érett szülés n = 785 (%)
Idő előtti burokrepedés (8 órán túli)		40 (17,7)	41 (5,5)	21 (15,8)	67 (8,5)
		χ^2 27,9, $p < 0,01$		χ^2 5,4, $p < 0,01$	
A terhességi anyai urogenitalis fertőzések		69 (30,5)	107 (14,3)	34 (25,6)	110 (14,0)
		χ^2 20,16, $p < 0,01$		χ^2 7,8, $p < 0,01$	
A szülés után észlelt anyai infekciók		14 (6,2)	24 (3,2)	11 (8,3)	37 (4,7)
		χ^2 3,1, $p = N. S.$		χ^2 2,55, $p = N. S.$	
Connatalis újszülött fertőzések		17 (7,5)	37 (4,9)	12 (9,0)	41 (5,2)
		χ^2 2,1, $p = N. S.$		χ^2 2,6, $p = N. S.$	

2. táblázat: Az infekció szempontjából lényeges klinikai adatok, valamint a szövettani és bakteriológiai vizsgálati eredmények

Klinikai adatok	A lepény szövettani vizsgálata		A peteür bakteriológiai leoltása		
	Vizsgált esetszám	pozitív n = 200 (%)	negatív n = 784 (%)	pozitív n = 181 (%)	negatív n = 737 (%)
Idő előtti burokrepedés (8 órán túli)		26 (13,0)	55 (7,0)	28 (15,5)	60 (8,1)
		χ^2 6,2, $p < 0,05$		χ^2 7,1, $p < 0,01$	
A terhességi anyai urogenitalis fertőzések		47 (23,5)	129 (16,5)	38 (21,0)	106 (14,4)
		χ^2 3,6, $p = N. S.$		χ^2 3,4, $p = N. S.$	
A szülés után észlelt anyai infekciók		11 (5,5)	29 (3,7)	15 (8,3)	33 (4,5)
		χ^2 0,8, $p = N. S.$		χ^2 3,7, $p = N. S.$	
Connatalis újszülött fertőzések		15 (7,5)	39 (4,9)	16 (8,8)	37 (5,0)
		χ^2 1,7, $p = N. S.$		χ^2 3,4, $p = N. S.$	

3. táblázat: „Silent chorioamnionitis” aránya, az idő előtt megindult szülések esetén a két vizsgálat periódusban

Súly	Esetek	Hisztológiai gyulladás aránya			
		1981. január 1–1983. május 31.		1995. január 1–1998. december 31.	
		esetszám	%	esetszám	%
< 1000		12/19	63,1	14/22*	63,6
1000–1499		30/58	51,7	11/29.	48,3
1500–1999		34/88	38,6	20/59	40,7
2000–2499		25/140	17,9	36/116	34,4
2500 g felett*				119/758*	15,7
Összesen		101/305	33,1	200/984	20,3

* 2500 g feletti születési súly esetén csak 1995–1998 között rendelkezünk adatokkal

• χ^2 : 23,7, $p < 0,01$

• χ^2 : 6,1, $p < 0,05$

den tekintetben összevethető –, az arány csaknem azonos az 1981–1983 időszakban észlelt aránnyal (33,1%) (3. táblázat).

1995. január 1. és 1998. december 30. között végzett császármetszések során 918 esetben értékeltünk a peteürből származó bakteriológiai mintavételt (4. táblázat). Csaknem minden ötödik pozitív volt (181 a 918-ból, 19,7%). 2500 g alatti születési súly esetén ez az arány 40,3% volt (54 a 133-ból). Ez az érett szüléshez viszonyítva matematikailag szignifikánsan gyakoribb (χ^2 : 25,2, $p < 0,01$). Éretlen szülés esetén elvégzett 10 császármetszésből hatban a bakteriológiai mintavétel pozitív volt. Öt esetben a császármetszés elvégzésének indikációja idő előtti lepenyleválás volt, közülük négyenél a mintavétel pozitívnak bizonyult.

4. táblázat: A peteürből nyert pozitív bakteriológiai minták aránya a különböző súlykategóriákban

Súly (g)	Pozitív bakteriológiai minták aránya	%
< 999	6/10	60,0
1000–1499	8/21	38,1
1500–1999	12/31	38,7
2000–2499	28/71	39,4
> 2500	127/785	16,2
Összesen	181/918	19,7

5. táblázat: A peteürből nyert pozitív bakteriológiai minták főbb kórokozói (42 féle kórokozó) és azok előfordulási gyakorisága, 181 esetünk alapján

Kórokozók	Esetszám*	%
Enterococcus faecalis	31	17,2
E. coli	27	14,9
Streptococcus B. (GBS)	25	13,8
Ureaplasma urealyticum	21	911,6
Peptococcus spp.	18	9,9
Staphylococcus aureus	13	7,2
Bacteriodes spp.	11	6,1
Sarjadzó gomba	8	4,4
Staphylococcus coag. neg.	8	4,4
Egyéb	68	37,6

* Esetenként többféle kórokozó is kimutatható volt.

A bakteriológiai mintavétel során 42 féle kolonizált kórokozó igazolódott. Döntően a béltraktus flórájához tartozó baktériumok voltak kimutathatók (5. táblázat).

6. táblázat: A silent chorioamnionitis és peteürből nyert pozitív bakteriológiai vizsgálati eredmények aránya, koraszülések esetén (n = 133)

Chorioamnionitis van	Chorioamnionitis nincs	Bakteriológiai vizsgálat	
		pozitív	negatív
54	79	59	74
40,6%	59,4%	44,4%	55,6%

Beteganyagunkban 133 olyan koraszülő esetet értékeltünk, ahol mind a magzat mellékreszeinek hisztológiai vizsgálata, mind a peteür bakteriológiai vizsgálata megtörtént (koraszülés és császármetszés). Vizsgálataink eredménye a 6. táblázaton látható.

A 133 esetből 7 esetet (5,3%) találtunk, ahol hisztológiai chorioamnionitis jelenléte ellenére a peteürben kórokozó mikroba nem volt igazolható, és csupán két esetet (1,5%), ahol bár a peteürben kórokozó baktérium vagy gomba volt igazolható, de peteürfertőzésre utaló szövettani jeleket nem észleltünk.

Megbeszélés

A szülés idő előtti megindulásának egyik lehetséges oka, a zajló infekció jelenlétét ma már számos tanulmány igazolja (5, 10, 12, 14, 21, 25, 26, 34, 35, 38, 41, 42). Saját négyéves időtartamot figyelő vizsgálataink szerint az idő előtti burokrepedés és a terhesség alatti anyai urogenitalis fertőzések szignifikánsan gyakrabban fordultak elő koraszüléssel végződött eseteinkben. De sem anyai, sem veleszületett újszülöttkori fertőzésekben nem észleltünk statisztikai különbséget érett, illetve koraszülött esetén. Az infekció bizonyítékeként megjelölt hisztológiai chorioamnionitis, illetve a peteürből kimutatható kórokozó jelenlét szubklinikus fertőzésnek tekinthető, hisz körükben bár a genitális és húgyúti és az újszülöttkori fertőzések gyakrabban fordultak elő, de ez a különbség statisztikailag csupán idő előtti burokrepedés vonatkozásában volt igazolható.

Bár a magzati mellékreszek (méhlepény, köldökzsinór, magzatburkok) polimorfonukleáris leukocita-infiltrációi (hisztológiai chorioamnionitis) a fertőzés biztos morfológiai bizonyítékeként tekinthetők, irodalmi adatok szerint az esetek 20–50%-ában kórokozó baktériumok jelenléte mégsem igazolható (32, 36). Saját vizsgálataink

lataink 133 esetéből hétnél (5,3%) nem igazolódott mikroba jelenléte a peteürben silent chorioamnionitis jelenléte esetén, és csupán két eset volt (1,5%), ahol a nem steril peteür ellenére a hisztológiai vizsgálat fertőzést nem igazolt. A magzati mellékreszek hisztológiai vizsgálata során szignifikánsan gyakoribb a latens fertőződés koraszülés eseteiben és ugyancsak szignifikánsan gyakoribb a peteürből származó pozitív bakteriológiai mintavételi eredmény koraszülésben, mint érett szülés eseteiben. A korábbi és jelen vizsgálatainkban is a születési súllyal fordított arányú gyakoriságban igazolódott a szülés lezajlásakor gyulladással járó hátter jelenléte.

Napjainkban az ascendáló gyulladás kialakulási körülményei mindinkább ismertek, de a primer megelőzés marad az elsődleges, annak ellenére, hogy többen jó eredményeket értek el antibiotikus kezeléssel (6,9, 28, 29, 30). Magunk több irányból vizsgáltuk az infekció szerepét a szülés idő előtti megindulásában, melyekről több publikációban számoltunk be az 1980-as évek közepén (15, 16, 17, 18). Az ascendáló fertőzés szerepének felismerését követően több intézkedéssel változtattunk a terhesgondozási gyakorlatunkon, törekedve az ascendáló fertőzés megelőzésére, illetve kezelésére. Főbb intézkedéseink az alábbiak voltak:

- colpitis és cervicitis koraterhességi szűrése és kezelése,

- tocolysis protokollunk kiegészítése C-reaktív protein meghatározással, és esetenként preventív „vak” antibiotikus kezeléssel,

- a terhesség első trimeszterében Chlamydia trachomatis-szűrés a cervixből, a kolonizáltak kezelése (4),

- a terhesség 30. hetében Streptococcus B kolonizáció szűrése a hüvelyboltozattól, és szelektív intrapartum kemoprofilaxis (19).

Bár a két vizsgálati időszakot figyelve a koraszülések számszerűen csökkentek, a csecsemőhalandóság szemben az 1980-as évek 15 ‰ körüli értékével, jelenleg tartósan 8 ‰ alatt van, de a klinikai tüneteket nem okozó peteürfertőzések aránya az elmúlt 10 évben nem változott. A latens méhen belüli fertőzések felderítése és kezelése érdekében tett intézkedéseink csak részben voltak eredményesek.

További lehetőségek mások kedvező tapasztalatai alapján: pH-mérés a hüvelyboltozattól, a hüvelyi ökoszisztéma megbomlása esetén annak visszaállítása (hüvelyi fertőzést igazoló gyorsteszték szélesebb körű alkalmazása), kvantitatív bakteriológiai mintavétel a hüvelyből, intraaminalis fertőzés alapos gyanúja esetén kevés csíraszámú mirobák kimutatása magzatvízből géntechnikával, foetalis fibronectin és egyes citokinek (interleukin 1, 4, 6, 8, leukémia inhibitor faktor, tumor necrosis faktor) meghatározása a magzatvízből, illetve a cervixből (2, 3, 7, 11, 20, 22, 43). A koraszülés megelőzés stratégiájában új vizsgálóeljárások bevezetése az idő előtti szülések egy részének elkerülésével a betegeknek kedvezőbb ellátását, az ellátók számára szakmai sikereket, a finanszírozók számára hosszú távú közgazdasági előnyök reményét jelenti.

IRODALOM: 1. Alexander, J. M., Gilstrap, L. C., Cox, S. M. és mtsai: Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 91, 725-729. - 2. Bittar, R. E., Yamasaki, A. A., Sasaki, S. és mtsai: Cervical fetal

fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 17, 178-181. - 3. Coultrip, L. L., Lien, J. M., Gomez, R. és mtsai: The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 901-911. - 4. Deák, J., Nagy, E., Veréb, I. és mtsai: Prevalence of Chlamydia trachomatis infection in a Low-Risk Population in Hungary. *Sexual. Transm. Disease*, 1997, 24, 538-541. - 5. Drife, J.: Infection and preterm birth. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 96, 1128-1131. - 6. Egarter, C., Leitich, H., Husslein, P. és mtsai: Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 88, 303-309. - 7. Gardó S.: Bacterialis vaginosis. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 1403-1408. - 8. Gersell, D. J., Kraus, F. T.: Diseases of the Placenta. In Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Szerk.: R. J. Kurman. Springer-Verlag, New York-Berlin-Heidelberg-London-Tokyo-Hong Kong-Budapest. 1994, 992-1004. old. - 9. Gibbs, R. S. és Eschbach, D. A.: Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 177, 375-380. - 10. Gibbs, S. R., Romero, P., Hillier, S. H.: A review of premature birth and subclinical infection. *Am. Journ. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166, 1515. - 11. Goldenberg, R. L., Thom, E., Moawad, A. H. és mtsai: The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 656-660. - 12. Gravett, M. G., Hummel, D., Eschbach, D. A. és mtsai: Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.*, 1985, 67, 229-237. - 13. Hasslein, P., Egarter, Ch.: Über die Ursachen des Wehenbeginns beim Menschen. *Z. Geburtsh. u. Perinat.*, 1994, 198, 163-169. - 14. Hillier, S. L., Martius, J., Krohn, M. D. M. és mtsai: A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 972-978. - 15. Horváth B., Turay A., Pálvölgyi A. és Illei Gy.: A koraszülés és az intrauterin infekció. *Orv. Hetil.*, 1984, 125, 1487-1489. - 16. Horváth B., Turay A., Pálvölgyi A. és mtsai: A tünetmentes petemellékresz gyulladás összefüggése a koraszülöttek mortalitásával. *Orv. Hetil.*, 1985, 126, 199-201. - 17. Horváth B., Turay A., Pálvölgyi A. és mtsai: A magzati mellékreszek tünetmentes gyulladása mint az eredménytelen tocolysis oki tényezője. *Orv. Hetil.*, 1985, 126, 2967-2968. - 18. Horváth B., Turay A., Pálvölgyi A. és mtsai: Az ascendáló fertőzés és a koraszülés. *Orvosképzés Suppl.*, 1993, 68, 75-78. - 19. Horváth B., Grasselly M., Lakatos F. és mtsai: Szülés alatt alkalmazott antibiotikus kezelés az újszülöttkori B csoportú Streptococcus fertőzések megelőzésére. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 2899-2901. - 20. Hoyme, U. B., Grosch, A., Roemer, V. M. és mtsai: Erste resultate der Erfurter Frühgeburten-Vermeidungs-Aktion. *Z. Geburtsh. Neonat.*, 1998, 202, 247-250. - 21. Husslein, P., Eager, Ch.: Über die Ursachen des Wehenbeginns beim Menschen. *Z. Geburtsh. u. Perinat.*, 1994, 198, 163-169. - 22. Hsu, C. D., Meaddough, E., Aversa, K. és mtsai: Elevated amniotic fluid levels of leucemia inhibitor, interleukin 6, and interleukin 8 in intra-amniotic infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 1267-1270. - 23. Illei Gy., Horváth B., Varga J. és mtsai: Anaemia, bacteriuria, hypoproteinaemia, vaginalis infekciók és a terhesség kimenetele közötti összefüggés. *Orv. Hetil.*, 1997, 118, 2073-2076. - 24. Járványügyi és klinikai bakteriológiai Módszertani Útmutató. Szerk.: Lányi B., Budapest. 1979. - 25. Keelan, J. A., Coleman, M., Mitchell, M. S.: The molecular mechanism as term and preterm labour: Recent progress and clinical implications. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1997, 40, 460-478. - 26. Künzel, W.: Abort- und Frühgeburtsrisiko durch Infektionen. *Gynekol.*, 1988, 22, 145-149. - 27. Lamont, R. F.: New approaches in the management of preterm labour of infective aetiology. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 105, 134-137. - 28. Locksmith, G. J.: Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1998, 41, 864-869. - 29. Mc Gregor, J. A., French, J. L., Keller, L. B. és mtsai: Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labour: Results of a randomized, double blinded, placebo controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 165, 632-640. - 30. Mercer, B. M.: Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1998, 41, 461-468. - 31. *Manual of clinical microbiology*. Szerk.: Murray, P. R. American Society for Microbiology, Washington. 1995.

- 32. *Markenson, G. R., Martin, R. K., Tillotson-Criss, M. és mtsai*: The use of the polymerase chain reaction to detect bacteria in amniotic fluid in pregnancies complicated by preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 177, 1471-1477. - 33. *Meis, P. J., Goldenberg, R. L., Mercer, B. és mtsai*: The preterm prediction study: Significance of vaginal infections. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 173, 1231-1235. - 34. *Minkoff, H.*: Prematurity: Infection as an etiologic factor. *Obstet. Gynecol.*, 1983, 62, 137-141. - 35. *Newton, E. R., Piper, J., Peairs, W.*: Bacterial vaginosis and intraamniotic infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 176, 672-677. - 36. *Oyarun, E., Yamamoto, M., Kato, S. és mtsai*: Specific detection of 16 micro-organisms in amniotic fluid by polymerase chain reaction and its correlation with preterm delivery occurrence. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 1115-1119. - 37. *Quinn, P. A., Buraty, J., Taylor, J. és Hannah, W.*: Chorioamnionitis: Its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156, 379-387. - 38. *Romero, R., Sepulveda, W., Baumann, P. és mtsai*:

The preterm labor syndrome: biochemical, cytologic, immunologic, pathologic, microbiologic, and clinical evidence that preterm labor is a heterogeneous disease. (Abstract) *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 168, 288-292. - 39. *Romero, R., Sibai, B., Caritis, S. és mtsai*: Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 169, 764-774. - 40. *Swinscow, T. D. V.*: Statistics at square one. *Br. Med. Ass.*, London, 1978. - 41. *Taylor, D., Kenyin, S., Tarnow-Nordi, W.*: Infection and preterm labour. *Br. Obstet. Gynecol.*, 1997, 104, 1338-1340. - 42. *Toth, M., Witkin, S. S., Ledger, W. és mtsai*: The role of infection in the etiology of preterm birth. *Obstet. Gynecol.*, 1988, 71, 723-726. - 43. *Vatts, D. H., Krohn, M. A., Hillier, S. L., Wener, M. H. és mtsai*: Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-Reactive Protein levels. *Obstet. Gynecol.*, 1993, 82, 509-514.

(Horváth Boldizsár dr., Szombathely, Szegedy Gy. 12. 9700)

Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz

A gyermekkori betegségek diagnosztikájában és a terápia meghatározásában ma is alapvető fontosságú a klinikai tünetek vizuális felismerése. A könyvben található több mint 700 kitűnő minőségű színes fényképet az orvos munkáját könnyítő, rövid magyarázatok egészítik ki.

Ár: 4900,- Ft

Timmis-Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza

A kötet képanyaga a hagyományos röntgen, EKG, ECHO és angiographiás vizsgálatok mellett bemutatja az MR, a transoesophagealis és intravascularis ECHO-vizsgálatokat, és ízelítőt ad néhány gyógyító eljárás eredményéből, mint pl. a PTCA vagy a coronaria stent behelyezése utáni coronarographia esetén. A képekhez tartozó rövid magyarázatok a vizsgálatok értékelésén túl klinikai adatokat is közölnek.

Ár: 4500,- Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a **Springer Böngészőben**, a **Múzeum utca 9. szám** alatt, továbbá a Springer-hálózat árusítóhelyein, az orvosi szakkönyvesboltokban.

Springer Orvosi Kiadó

Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nytva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.mata.hu



Springer

Megrendelőlap

(OH 99/47.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az alábbi köteteket:

Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz példányban, 4900 Ft/pld. áron,

Timmis-Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza példányban, 4500 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címettje:

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért 1999-ben történő vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
alíírás

NOVYNETTE®



A NOVYNETTE

*alacsony ösztrogénnel kombinált
dezozesztrel tartalmú filmtabletta.*

A NOVYNETTE

*fogamzásgátló tabletták a német
Grünenthal GmbH és a Richter Gedeon Rt.
terméke, mely megfelel az Európai Unió
előírásainak.*

A NOVYNETTE

*összetétele (20 µg etinil-ösztadiol + 150 µg
dezozesztrel) és a tapasztalatok alapján
az ösztrogén túlsúlyos hormonstátuszú
nőknek javasolt.*



„A virágnak megtiltani nem lehet...”!



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.

Tel.: 431-4000

Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:

RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály

1103 Budapest, Gyömrői út 44.

Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

A hosszú QT-szindróma molekuláris genetikája: klinikai vonatkozások

Sepp Róbert dr. és Csanády Miklós dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, II. Belgyógyászati Klinika (tanszékvezető: Csanády Miklós dr.)

A hosszú QT-szindróma (LQTS) a testfelszíni elektrokardiogram QT távolságának megnyúlásával jellemzett kórkép, mely malignus arrythmiákkal, syncopéval, torsade de pointes kamrai tachycardiával és a hirtelen szívhalál fokozott kockázatával társulhat. Két familiáris halmozódást mutató LQTS ismert, az autoszomális domináns öröklésmentű Romano–Ward-szindróma, illetve az autoszomális recesszív, veleszületett szenzoneuronális süketéssel társult Jervell–Lange–Nielsen-szindróma. A legutóbbi évek molekuláris genetikai kutatásai négy gén, a KvLQT1 (11p15.5), HERG (7q35), SCN5A (3p21) és minK (21q22) gének mutációit azonosították a betegség okaként. Fentiekén kívül egy ötödik genetikai lókuszt is leírtak a 4-es kromoszómán (4q25–27), melyen a kóroki gén még nem ismert. Az LQTS-t okozó gének a szív egyes kálium- és nátriumcsatornáit felépítő fehérjéket kódolnak, így az LQTS a szívioncsatornák betegségének tartható. A KvLQT1 és minK gének a kifelé irányuló, egyenirányító lassú kálium (I_{Ks}) csatornát, a HERG gén a kifelé irányuló, egyenirányító gyors kálium (I_{Kr}) csatornát, az SCN5A gén a szív egy nátriumcsatornáját (I_{Na}) kódolja. A KvLQT1, HERG és minK gének mutációi a repolarizáló, kifelé irányuló K^+ -áramot késleltetik, míg az SCN5A gén mutációi a szívizom depolarizációját elindító Na^+ -csatorna késői inaktiválódását és újrainyúlását okozzák. Mind-ezen eltérések hatása a szívizom repolarizációjának megnyúlása, ami a QT szakasz meghosszabbodásában nyilvánul meg. A betegség genetikai alapjainak tisztázása a betegség klinikai megítélésében és terápiájában is hasznosítható új adatokat szolgáltatott. Kiderült, hogy az EKG-repolarizációt jellemző paramétereinek elemzésével következtetni lehet az adott betegséget okozó mutációra, s a különböző gének mutációi által létrehozott LQTS klinikai lefolyása különböző lehet. Fontos felismerés, hogy lehetséges „génspecifikus” terápia alkalmazása, mely az adott mutáció által érintett ioncsatorna szelektív befolyásolására irányul.

Kulcsszavak: hosszú QT-szindróma, molekuláris genetikai, mutáció

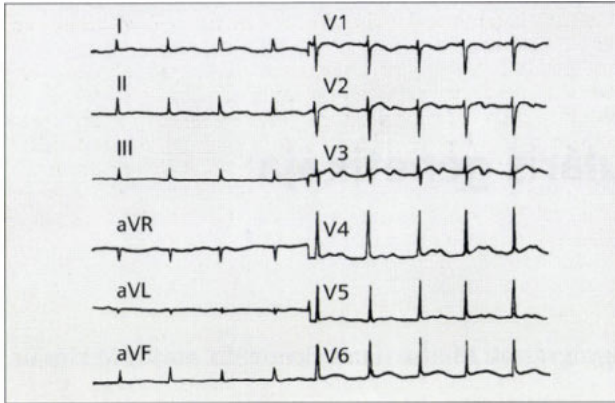
Clinical and molecular genetics of the long QT syndrome. The long QT syndrome (LQTS) is a heart disorder which is characterised by the prolongation of the QT interval of the surface electrocardiogram and is associated with malignant arrhythmias, syncopal episodes, torsade de pointes form ventricular tachycardias and an increased risk of sudden cardiac death. There are two familial forms of LQTS, the autosomal dominant Romano–Ward syndrome and the autosomal recessive Jervell–Lange–Nielsen syndrome which is associated with congenital sensorineural deaf-mutism. Recent advances in molecular genetics have allowed to identify mutations in four genes, KvLQT1 (11p15.5), HERG (7q35), SCN5A (3p21) and minK (21q22), which cause LQTS. There is a fifth genetic locus known on chromosome 4 (4q25–27), where the disease causing gene has not been identified yet. As LQTS genes code proteins which form sodium and potassium channels of the heart, LQTS can be regarded as the disease of cardiac ion channels. The KvLQT1 and minK genes code the slowly activating, delayed rectifier (I_{Ks}) potassium channel, the HERG gene code the rapidly activating, delayed rectifier (I_{Kr}) potassium channel of the heart, while the SCN5A gene codes a cardiac sodium channel. Mutations in KvLQT1, minK and HERG genes affects repolarising, rectifier potassium currents, while SCN5A mutations cause delayed inactivation and re-opening of the cardiac sodium channel, which initiates the depolarisation of cardiac cells. Both alterations result in a prolongation of cardiac repolarisation which is represented in the elongation of the QT interval. Elucidation of the genetic base of the disease provided new tools in the clinical management of LQTS. It has been shown that changes in the repolarisation parameters on the ECG may be predictive for the causative gene and different LQTS genes are associated with different clinical picture. More importantly, it is possible to use „gene-specific” therapy in LQTS which specifically targets ion channels affected by given gene mutations.

Key words: long QT syndrome, molecular genetics, mutation

A hosszú QT-szindróma (long QT syndrome, LQTS) a testfelszíni elektrokardiogram (EKG) QT-időtartamának megnyúlásával jellemzett klinikai entitás (1. ábra), amely a szívizomsejtek meghosszabbodott repolarizációja következtében jön létre. Klinikai jelentőségét az adja, hogy az LQTS életveszélyes arrythmiákkal, halmozottan jelentkező eszméletvesztéses epizódokkal, polimorf kamrai tachycardiával (elsősorban torsade de pointes formájában jelentkező) és a hirtelen szívhalál fokozott

kockázatával társulhat. A betegség klinikai megjelenése változó lehet, elsősorban syncopé vagy görcsroham képeiben jelentkezik. Az abnormis myocita-repolarizációt reprezentáló QT-szakasz megnyúlása mellett más EKG-eltéréseket, mint csomós vagy bifázikus T-hullámot, T-hullám alternálást vagy prominens U-hullámot is meg lehet figyelni LQTS betegekben.

Az LQTS diagnózisa elsődlegesen szívfrekvenciára korrigált QT-szakasz (QTc) megnyúlásának demonstrá-



1. ábra: Hosszú QT-szindróma EKG-képe. A QTc 550 ms. A T-hullámok laposak, a mellkasi elvezetésekben prominens, helyenként a T-hullámokat egybefolyó U-hullámokkal

lásán alapul. A diagnózis pontosítására egy pontrendszert dolgoztak ki a klinikai gyakorlatban, amely a QT-szakasz megnyúlásán túl más EKG-eltéréseket és klinikai paramétereket, valamint egyéni és családi anamnesztikus adatokat is figyelembe vesz (33). Négy pont feletti score esetén az LQTS diagnózisa nagyon valószínű, 1 pont alatti score esetén valószínűtlen, 2 és 3 pont esetén lehetséges a diagnózis (1. táblázat).

1. táblázat: A klinikai gyakorlatban használt score-rendszer a QTc és egyéb klinikai paraméterek alapján. LQTS: hosszú QT-szindróma, QTc: korrigált QT-idő

Tünet	LQTS score
QTc > 0,48 s	3 pont
QTc: 0,46–0,47 s	2 pont
QTc: 0,45 s	1 pont
Torsade de pointes	2 pont
Stressz alatt kialakult syncope	2 pont
T-hullám alternálás	1 pont
Deformált T-hullám 3 elvezetésben	1 pont
Stressz nélkül kialakult syncope	1 pont
Biztosan LQTS családtag	1 pont
Bradycardia	0,5 pont
Veszélyeztetett sükettség	0,5 pont
Hirtelen szívhalál 30 év alatti közvetlen családtagok között	0,5 pont

Az LQTS családi öröklődése régóta ismert, s az esetek mintegy 50%-ában mutatható ki. Mindaddig két LQTS-val asszociált genetikai szindrómát írtak le: az 1957-ben leközölt Jervell–Lange–Nielsen-szindrómát (JLNS, [15]), és a Romano és Ward által 1964-, illetve 1965-ben egymástól függetlenül leírt Romano–Ward-szindrómát (24, 44). A Jervell–Lange–Nielsen-szindróma autoszomális recesszív módon öröklődik, itt az LQTS szenzoneurális süketességgel társul. Előfordulása nagyon ritka, típusosan fiatal életkorban jelentkezik. A Romano–Ward-szindróma autoszomális domináns módon öröklődik, s csak szívspecifikus fenotípussal jár halláskárosodás nélkül, prevalenciája kb. 1:10 000–15 000. A betegség Magyarországon is dokumentált, első leírása 1972-ből származik a Szegei Orvostudományi Egyetemről (8).

Az LQTS gének feltérképezése

A LQTS genetikai hátterének tisztázására tett első kísérlet 1982-ből származik, amikor *Itoh és mtsai* a 6-os kromoszómán elhelyezkedő humán leukocita antigén (HLA) komplex és az LQTS kapcsolatáról számoltak be egy családban (14). *Weitkamp és Moss* először megerősítették, majd megkérdőjelezték ezt a megfigyelést (45) HLA tipizálási adatok és Pedscore-analízis alapján (46). Végül *Giuffrè és mtsai* restrikciós fragmens rosthossz polymorphismussal (RFLP) végzett linkage mapping vizsgálatai a HLA komplex LQTS kialakításában feltételezett érdemi szerepét kizárták (13).

Az igazi áttörést *Keating és mtsainak* 1991-es publikációja jelentette, amelyben az LQTS-ért felelős gén helyét a 11-es kromoszóma rövid karjára (LQT1, 11p15.5) lokalizálták a mind ez ideig ismert legnagyobb, ötgenerációs LQTS családban, valamint hat kisebb családban is (18). Rövidesen kiderült, hogy az LQTS betegek fenotípusa azonos családon belül is igen heterogén. *Vincent és mtsai* kimutatták, hogy a QTc megnyúlása nem jelzi pontosan a génhordozókat, és fordítva, az érintett génmutáció jelenléte nem minden esetben korrelál a betegség súlyosságával (41). A fenotipikus heterogenitás felismerését rövidesen követték a genetikai heterogenitást (lókuszheterogenitás: egynél több gén érintettsége) bizonyító adatok (4, 9, 39). *Towbin* 23 LQTS családon végzett vizsgálatában 15 család esetében bizonyította a 11-es kromoszóma érintettségét, legalább 4 család esetében ez biztosan kizárható volt (38). 1994 végén *Keating* munkacsoportja két új lókuszt azonosított, egyet a 7-es kromoszómán (LQT2, 7q35–36, kilenc családban), egyet pedig a 3-as kromoszómán (LQT3, 3p21–24, három családban) (2. táblázat) (16). Nemrégiben egy negyedik LQTS lókuszt (LQT4) is azonosították a 4-es kromoszómán (4q25–27) (31), valamint egy ötödiket a 21-es kromoszómán (LQT5) (36). Az LQTS lókuszok közül az LQT1 és LQT2 lókusz érintettsége a leggyakoribb, nagyjából egyforma arányban. További LQTS lókuszok azonosítása várható, mivel olyan családok és betegek is ismertek, akikben a fenti lókuszok érintettsége kizárható.

2. táblázat: Ismert hosszú QT-szindróma lókuszok és gének

LQT lókusz	Lokalizáció	Érintett gén	Érintett ioncsatorna
LQT1	11p15.5	KvLQT1	kálium (I _{Ks})
LQT2	7q35–36	HERG	kálium (I _{Kr})
LQT3	3p21–24	SCN5A	nátrium (I _{Na})
LQT4	4q25–27	nem ismert	nem ismert
LQT5	21q22	minK	kálium (I _{Ks})
JLNS1	11p15.5	KvLQT1	kálium (I _{Ks})
JLNS2	21q22	minK	kálium (I _{Ks})

LQT1: KvLQT1 gén

Bár ezt a 11-es kromoszómán elhelyezkedő lókuszt írták le legelőször, mégis ennél a lókusznál sikerült az érintett gén azonosítása a legkésőbb. Kezdetben az itt található Harvey-ras-1 onkogén (H-ras-1) eltérését vetették fel a LQTS hátterében, mivel a G proteint kódoló, s emiatt mind a szimpatikus ingerátvitel mediálásában, mind a szív ioncsatornáinak közvetlen modulálásában elvileg részt vevő gén, potenciálisan kialakít

hatta a betegséget (19). A H-ras-1 gén szerepét azonban későbbi vizsgálatok kizárták (25), csakúgy, mint az ugyancsak itt található két káliumcsatorna proteint kódoló génét (KCNA4, ill. KCNC1). Pozicionális klónozással *Keating és munkacsoportjának* 1996-ban sikerült egy új K⁺-csatornát kódoló gént azonosítani ezen a lókuszon, a KvLQT1-et, amelynek mutációi kimutathatók voltak LQTS családokban (42). Összesen 15 különböző családban, valamint egy sporadikus esetben a gén 10 pontmutációját tudták azonosítani, valamint egy három bázispárból álló deletiót. A fenti mutációk szegregálódtak a betegséggel, bizonyítva azok kóroki szerepét. A későbbiekben más kutatócsoportok is megerősítették a KvLQT1 gén mutációit az LQT1 okaként (11, 17, 20, 26), s mára mintegy 40 különböző mutáció ismert a génen. A gént érintő mutációk többsége pontmutáció, egy mutációs „hot spot” a 341-es kodon, melynek mutációját több, különböző rasszhoz tartozó LQTS betegben leírták már. A pontmutációkon kívül a gén néhány splice site, deletió és frame-shift mutációja is ismert.

A gén által kódolt protein nagyfokú szekvenciaazonosságot mutat az eddig ismert K⁺-csatorna-fehérjékkel. Aminosav-sorrendjének szerkezeti analízise azt valószínűsíti, hogy hat nagyobb hidrofób, transzmembrán alfa-hélixből áll, hasonlóan a többi K⁺-csatorna-fehérje S1-S6 transzmembrán doménjéhez (42). E szekvencia homológia alapján valószínűsíthető, hogy a fehérje a feszültség kapuzott (voltage gated) K⁺-csatorna-fehérjék közé tartozik.

Nemrégiben bizonyították, hogy a szívizom lassan aktiválódó, kifelé irányuló egyenirányító (slowly activating, delayed rectifier) K⁺-csatornáját (I_{Ks}) a KvLQT által kódolt feszültség kapuzott K⁺-csatorna alfa alegységek és egy minK-nak nevezett fehérje (egy korábban azonosított kisméretű glikoprotein, mindössze egyetlen transzmembrán egységből álló K⁺-csatorna modulátor) közötti interakció hozza létre (3, 28). A két protein közösen alkotja az I_{Ks}-csatornát, így mindkét gén mutációja a csatorna funkciózavarát járhatja. Az LQT1 betegekben azonosított mutációk a fehérje konzervált, S2, S2-S3, S4-S5, S5, pórus, valamint S6 doménjeit érintik s több módon a csatorna funkciózavarát okozhatják. Ha a mutáns alegységek nem képesek funkcionálisan ioncsatornát létrehozni, az ioncsatornák számának abszolút hiánya állhat elő (ún. haploinsufficiencia), másrészt, ha a mutáns alegységek képesek normális alegységekkel csatornát képezni, annak funkcióját, kinetikáját károsíthatják (domináns negatív effektus).

Egy nemrég esetleírás egy – a KvLQT1 gén pore régióját érintő – mutációját találta egy LQTS családban (23). A mutáció homozigóta formában jelent meg a beteg gyermekben (QT megnyúlás és syncopés epizódok jellemezték a betegséget, de hallása normális volt, azaz nem Jervell-Lange-Nielsen-szindrómában szenvedett) és heterozigóta formában a szülőknél, akiknek klinikai tünetei és QT-megnyúlása sem volt. Elektrofiziológiai vizsgálatnál igazolták, hogy a mutációnak minor következményei vannak az I_{Ks}-csatorna funkcióra, s ezért azt feltételezték, hogy klinikailag manifeszt tünetek csak mindkét allél érintettsége esetén, homozigóta formában léphetnek fel. Ez az esetleírás a Romano-Ward-szindróma egy allélvariánsának bizonyította, s arra is utalhat, hogy minor KvLQT1 mutációk tünetmentesen jelen lehetnek a populációban, melyek egyéb, QT-megnyúlást okozó triggerekre manifesztálódhatnak.

LQT2: HERG gén

Curran és munkatársai azonosították a 7-es kromoszóma LQT2 lókuszában a génjét (10), mely a *Drosophila*-ban található, K⁺-csatorna-fehérjét kódoló „ether-a-go-go” gén (eag) humán analógja, s emiatt a „human ether-a-go-go” (HERG) nevet kapta. (A *Drosophila* izomzatában és idegeiben ez a gén szabályozza a K⁺-áramot. A mutáns egyedek éter hatására sajátos mozgásba kezdenek – innen a furcsa név.) LQTS betegekben a gén konzervált régióinak multiplex mutációit találták, majd – a KvLQT1 gén esetéhez hasonlóan itt is – több munkacsoport talált további HERG mutációkat LQTS betegekben, megerősítve ezáltal a kezdeti megfigyeléseket (5, 21, 30, 37). A HERG génen ez ideig mintegy 10 különböző mutációt írtak le, pontmutációkon

kívül intragenikus deletiók, splice-site mutáció, valamint stop kodon mutáció is ismert.

A HERG gén egy hat transzmembrán egységből álló, gyorsan aktiválódó, kifelé irányuló, egyenirányító K⁺-csatornát kódol (rapidly activating, delayed-rectifier, I_{Kr}) (29). A csatorna a szívizom depolarizált állapotában nyílik ki, K⁺ áramot indítva el, mely repolarizálja a szívizomsejtet. A csatorna K⁺ árama később indul meg, mint a membránpotenciált fenntartó befelé irányuló K⁺ csatornái, így hatása az akciós potenciál megnyújtása, s nagyban felelős a QT megnyúlás létrejöttéért.

Elektrofiziológiai módszerekkel sikerült néhány LQTS betegben kimutatott HERG mutáció hatását elemezni (27, 29). Két intragenikus deletiót (del1261, korai terminációt okozó), illetve del1498, 27 aminosavval rövidebb fehérjeláncot létrehozó) expresszálo sejtekben a mutáns fehérjék nem hoztak létre funkcionális I_{Kr}-csatornákat és a normális HERG funkciót sem befolyásolták, ami arra utal, hogy a mutáns és normális csatorna alegységek egymással nem rendeződnek össze. Az A561V (S5 régió) és G628S (pore régió) mutáns fehérjék szintén nem hoztak létre önálló funkcionális csatornákat, de blokkolták a normális csatornák működését, ami normális-mutáns alegységek összerendeződésével valószínűsíthető. A N470D (S2 régió) mutáns fehérjék normális HERG proteinnel való expressziója csak a csatorna I_{Kr} áramának kisfokú csökkenését hozta létre. Ezek szerint a csatorna funkciózavara minden bizonnyal még tovább csökkentheti a K⁺ kiáramlását, s még tovább nyújtja a repolarizációt.

LQT3: SCN5A gén

Wang és mtsai karakterizálták a 3-as kromoszómára lokalizált LQT3 lókuszt génjét, s három különböző családban mutatták ki annak eltéréseit (43). A gén egy Na⁺-csatornát kódol, szekvenciája hasonló egy vázizom Na⁺-csatornához, emiatt kapta a SCN5A elnevezést. LQTS betegekben az SCN5A gén egy identikus 9 bázispárból álló deletióját, illetve két pontmutációját találták.

Az SCN5A gén egy 2016 aminosavból álló fehérjét kódol, mely négy homológ, egyenként hat transzmembrán szegmensből álló (S1-S6) domént (DI-DIV) tartalmaz. Ez a csatorna indítja be a myocytá depolarizációját, majd záródik és inaktív állapotban marad. A mutáns fehérjék elektrofiziológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a mutációk a csatorna inaktivációért felelős régióit érintik. A három bázispárból álló intragenikus deletio az inaktivációs hurkot károsítja, a R1644H pontmutáció a DIV-S4-nél elhelyezkedő feszültségszenzort érinti. Mindezek a csatornák késleltetett inaktivációját, multiplex és intermittáló újrainyúlást okozzák, miáltal új, befelé irányuló redempolarizáló Na⁺-áram jut a sejtbe (6). Ezek szerint az SCN5A mutációk „gain-of-function” mechanizmus alapján hatnak, azaz a mutáns csatornák a normális funkció mellett eltérő (kóros) tulajdonságokat nyerne. Mindezek alapján az LQT3 alapja ez a perzisztáló, inaktív, redempolarizáló Na⁺ áram az akciós potenciál plató fázisában, amely megnyújtja az akciós potenciált és ezáltal a QT-távolságot.

LQT4

Az LQT4 lókuszon (4q25–27) az érintett gén még nem ismert.

LQT5: minK gén

Az a felfedezés, hogy a KvLQT1 gén a minK (KCNE1) génnel együtt hozza létre az I_{Ks} K⁺-csatornát, felvetette, hogy a minK gén mutációja is okozhat LQTS-t. A hipotézis igaznak bizonyult, és a minK génben két (S74L, D76N) pontmutációt találtak (36), melyek az I_{Ks}-csatorna működését befolyásolták. A minK protein esszenciális alkotórésze az I_{Ks}-csatornának, a minK gén C terminális részén levő mutáció gátolja a repolarizáló K⁺-ionáramot, a KvLQT1 génmutációkhoz hasonlóan.

Jervell–Lange-Nielsen-szindróma (JLNS)

A domináns öröklésmentet mutató LQTS (Romano–Ward-szindróma) gének érintettsége a recesszív LQTS (Jervell–Lange-Nielsen-szindróma) háttérben is felvethető volt. Egy Jervell–Lange-Nielsen-szindrómás családban az LQT2, LQT3 és LQT4 lókusztok kizárása után linkage-analízissel a 11-es kromoszóma LQT1 lókusznál sikerült egy JLNS lókuszt azonosítani. Az itt található KvLQT1 gén vizsgálata a gén C-terminális részén egy inszerció-deletio (hét nukleotid deletiója-nyolc nukleotid inszerciója) mutációt igazolt, mely frame-shiftet (a transzkripció eltolódásával) és a transzlokáció korai terminációjával jár (22). A mutációt homozigóta formában, mind az anyai, mind az apai allélen is kimutatták, igazolva ezzel a betegségben betöltött kóroki szerepét. Némrégiben további mutációkat találtak a KvLQT1 génen JLNS betegekben (35): egy homozigóta mononukleotid inszerciót, mely szintén frame-shiftet okoz az S2 régió után, egy 5 nukleotid deletiót az S2-S3 régióban és egy pontmutációt a pore régióban. További JLNS családokban kizárható volt a KvLQT1 mutációk kóroki szerepe, ami a JLNS genetikai heterogenitására utal. Egy ilyen családban a 21-es kromoszóma minK génjén azonosítottak egy homozigóta pontmutációt, igazolva, hogy minK mutációk is okozhatnak JLNS-t (12, 32, 40). Mindezek alapján a Jervell–Lange-Nielsen-szindrómát két, egymással interaktív kapcsolatban lévő fehérjét (KvLQT és minK) kódoló gén mutációja hozhatja létre.

Két különböző – egy homozigóta KvLQT mutáció az S2 régióban, illetve a C terminális részt érintő, korai terminációt okozó – JLNS mutáció analízise azt mutatta, hogy a S2 régió mutációja a mutációra heterozigóta családtagokban a QT-szakasz megnyúlásához vezetett, sükettség kialakulása nélkül, míg a C terminális rész mutációja a heterozigóta családtagokban nem volt klinikailag észlelhető. Ezek szerint a transzmembrán rész érintettsége esetén a sükettség recesszív, a QT megnyúlás domináns módon öröklődik.

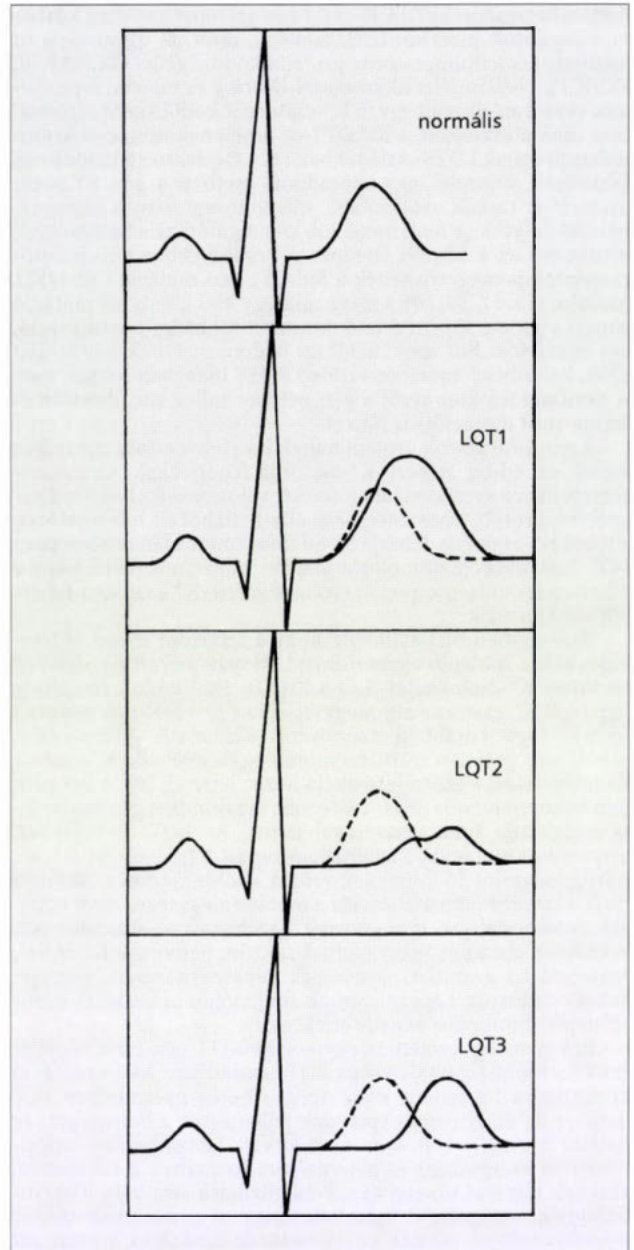
Klinikai implikációk

Ismert, hogy kezeletlen LQTS betegek mortalitása meghaladja a 20%-ot az első syncopét követő évben és megközelíti az 50%-ot 10 éven belül. A betegség terápiájával az 5 éves mortalitás 3–4%-ra csökkenthető, béta-blokkolók alkalmazásával a betegek 75%-ában megelőzhető új syncopék jelentkezése. Mindezek alapján érthető, hogy az LQTS molekuláris patomechanizmusának tisztázása a közvetlen klinikai gyakorlat számára is potenciálisan fontos adatokat szolgáltat. Ezeket a gyakorlati klinikumban is jól hasznosítható felismeréseket az alábbiakban lehet összefoglalni:

1. A különböző mutáns gént hordozó betegek EKG elemzése azt mutatta, hogy a testfelszíni EKG különböző repolarizációt jellemző paraméterei (a Q-hullámtól a T-hullám megjelenéséig mért távolság [QT_{onset}]; a Q-hullámtól a T-hullám csúcsáig mért távolság [QT_{peak}], a T-hullám amplitúdója [$T_{amplitude}$], időbeni tartama [$T_{duration}$]) prediktívek lehetnek a mutáns LQTS génre, azaz az EKG alapján következtetni lehet, hogy melyik gén mutációja okozza az adott betegséget (2. ábra). A fenti paraméterek analízise alapján:

a) a KvLQT1 (LQT1) mutációk jellegzetes EKG eltérése a viszonylag hamar megjelenő, széles alapú, megnyúlt T-hullám (megnyúlt $T_{duration}$ idő);

b) a HERG (LQT2) mutációkat az EKG T-hullámának jelentős amplitúdócsökkenése és a QT_{onset} idő mérsékelt megnyúlása jellemzi, néha konfluáló U-hullámok megjelenésével elsősorban a mellkasi elvezetésekben (az 1. ábrán bemutatott LQT EKG fentiek alapján LQT2-nek tartható);



2. ábra: A T-hullám jellemző eltérései különböző LQT formákban. LQT1: Korán felszálló, széles alapú, magas T-hullám. LQT2: Későn felszálló, lapos, helyenként (elsősorban a mellkasi elvezetésekben) a prominens U-hullámmal összefolyó T-hullám. LQT3: Igen későn felszálló, normális időtartamú és amplitúdójú T-hullám. (A normális T-hullám szaggatott vonallal van a kóros elektrokardiogramra szuperponálva.) LQT: hosszú QT-szindróma

c) az SCN5A (LQT3) mutációt hordozó betegek jellemző elváltozása a QT_{onset} megnyúlása, azaz a QT-hosszabbodást a magában normális időtartamú és amplitúdójú T-hullám késői megjelenése okozza.

2. A különböző LQTS mutációkat hordozó betegek klinikai lefolyása különböző. 246 LQTS mutációt hordozó beteg (112 LQT1, 72 LQT2 és 62 LQT3 beteg) összehasonló vizsgálata azt mutatta, hogy az LQT1 és LQT2 betegekben nagyobb a kardiális események (syncopé, abortált szívhalál, szívhalál) bekövetkezésének esélye (LQT1: 63%, LQT2: 46%, LQT3: 18%), míg az összmor-

talítás azonos a különböző csoportokban. A genotípus (az adott mutáció) és a QT-megnyúlás mértéke independentens prediktora volt az első kardiális eseménynek. Az LQT3 betegekben viszont nagyobb az esély arra, hogy meghalnak az első kardiális esemény alatt (LQT3: 20% vs. LQT1-2: 4%).

3. A kezdeti megfigyelések alapján lehetségesnek látszik, 'génspecifikus' terápia kidolgozása az LQTS-t okozó ioncsatornák funkciózavarának specifikus csökkentésére vagy megszüntetésére. *In vitro* és *in vivo* adatok is igazolják, hogy a Na⁺-csatorna-blokkolók (lidocain és mexiletin) hatásosak a Na⁺-csatorna SCN5A mutáns, LQT3 betegekben (2). Egy tanulmányban hat LQT3 betegben a mexiletin 530 ms-ról 445 ms-ra csökkentette a QTc távolságot, míg LQT2 betegekben a mexiletin-kezelés hatástalan volt (34). Klinikai fontossággal bírhat az az elektrofiziológiai megfigyelés is, mely szerint az extracelluláris K⁺-szint emelése a HERG K⁺ áramát szignifikánsan fokozni tudja. Hét LQT2 betegben a szérum-K⁺-szint emelése szintén a QTc távolság csökkenésével járt (629 ms-ról 425 ms-ra) (7). Nemrégiben azt is igazolták, hogy a nicorandil (egy ATP szenzitív K⁺-csatornanyitó) szintén csökkenti a QTc távolságot és növeli az effektív refrakter periódust LQTS betegekben (1). Azonban fontos hangsúlyozni, hogy fenti terápiás próbálkozások effektívek ugyan a QT-távolság rövidítésére, de nem tudni még, hogy megelőzik-e az LQTS arrhythmogen szövődményeit és a hirtelen szívhalált.

4. *Schwartz és mtsai* azt találták, hogy a szívfrekvencia növelése az LQT3 betegekben csökkentette a QT-távolságot (34), valószínűleg az akciós potenciál időtartamának rövidülése révén. Még fontosabb megfigyelés, hogy a vizsgált szimptomatikus LQT2 betegben emocionális stressz hatására alakult ki syncope, míg a szimptomatikus LQT3 betegnek alvás vagy pihenés alatt volt syncopés rohama. Néhány LQT3 beteg kompetitív sportolt, bármiféle arrhythmias esemény nélkül. Ez arra utal, hogy az életveszélyes arrhythmia triggererek különbözően hathatnak a különböző gént hordozók számára. Mivel ezek a megállapítások viszonylag kis betegszámon alapulnak, még megerősítésre várnak, mindenesetre, amennyiben nagyobb betegpopuláción is megerősítést nyernek, számos, az alább hipotetizált fontos klinikai kihatással járhatnak.

a) Az LQT3 betegek inkább a lassú szívfrekvenciánál jelentkező korai utódepolarizációk által veszélyeztetettek; szimpatikus hatásra bekövetkező sinus tachycardiánál QT-távolságuk rövidül, s ezzel vulnerabilitásuk csökken. Más lehet a helyzet emocionális stressznél, mikor is a norepinephrin felszabadulása megelőzi az adekvát szívfrekvencia-fokozódást. Ezen betegeknek kevésbé hatásos a béta-blokád, míg a szívben közvetlenül bekövetkező norepinephrin-felszabadulást csökkentő, de a szívfrekvencia-fokozódást nem befolyásoló szimpatikus denerváció hasznos lehet. Ezek a betegek javulhatnak mexiletin- vagy pacemaker-kezelés hatására.

b) Az LQT2 betegek jobban veszélyeztetettek stressz alatt, a katecholaminok arrhythmogen hatása miatt, mert QT-távolságuk nem csökken a szívfrekvencia fokozódásával. Éjszakai felriadásos periódusok szintén veszélyesek lehetnek számukra. Béta-blokád vagy szimpatikus denerváció hatásos lehet náluk, csakúgy mint bármely I_{Kr}-t növelő szer alkalmazása (K⁺-csatorna opener).

Összefoglalva

Az elmúlt évek genetikai kutatásai négy ioncsatornát kódoló gén mutációit találták a hosszú QT-szindróma hátterében, és ezáltal etiológiai alapon definiálták az LQTS-t a szív ioncsatornáinak betegségeként. Az érintett csatornák mind közvetlenül vesznek részt a szívizom depolarizációs-repolarizációs mechanizmusában, és bár kóros funkciójuk az akciós potenciál különböző stádiumaiban jelenik meg, eredendő hatásuk a repolarizáció és a QTszakasz megnyúlásában nyilvánul meg.

A molekuláris patomechanizmus tisztázásán túl megvan a lehetőség arra, hogy az új ismeretek a mindennapos klinikai gyakorlatba beépüljenek. A felszíni EKG repolarizációs eltéréseiből nagy valószínűséggel következtetni lehet a kórosi génre, amely eltérő klinikai lefolyást mutathat. Még fontosabb felismerés, hogy potenciálisan megvan a lehetőség 'génspecifikus' terápia alkalmazására, a mutációk által érintett ioncsatornák specifikus befolyásolására. A közeljövő kihívásai közé további LQTS gének azonosítása, a genotípus-fenotípus-összefüggések tisztázása és az esetleges génterápia kidolgozása tartozik.

IRODALOM: 1. Aizawa, Y., Uchiyama, H., Yamaura, M. és mtsai: Effects of the ATP-sensitive K channel opener nicorandil on the QT interval and the effective refractory period in patients with congenital long QT syndrome. Investigator Group for K-Channel Openers and Arrhythmias. *J. Electrocardiol.*, 1998, 31, 117-123. - 2. An, R. H., Bangalore, R., Rosero, S. Z. és mtsai: Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels. *Circ. Res.*, 1996, 79, 103-108. - 3. Barhanin, J., Lesage, F., Guillemare, E. és mtsai: K(V)LQT1 and Isk (minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current [see comments]. *Nature*, 1996, 384, 78-80. - 4. Benhorin, J., Kalman, Y. M., Medina, A. és mtsai: Evidence for genetic heterogeneity in the long QT syndrome. *Science*, 1993, 260, 1960-1962. - 5. Benson, D. W., MacRae, C. A., Vesely, M. R. és mtsai: Missense mutation in the pore region of HERG causes familial long QT syndrome. *Circulation*, 1996, 93, 1791-1795. - 6. Chandra, R., Starmer, C. F., Grant, A. O.: Multiple effects of KPQ deletion mutation on gating of human cardiac Na⁺ channels expressed in mammalian cells. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274, H1643-54. - 7. Compton, S. J., Lux, R. L., Ramsey, M. R. és mtsai: Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium [see comments]. *Circulation*, 1996, 94, 1018-1022. - 8. Csanády M., Kiss Z.: Az elektrokardiogram QT-távolságának örökletes megnyúltsága, veleszületett sükettség nélkül (Romano-Ward-szindróma). *Orv. Hetil.*, 1972, 47, 2840-2843. - 9. Curran, M., Atkinson, D., Timothy, K. és mtsai: Locus heterogeneity of autosomal dominant long QT syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 799-803. - 10. Curran, M. E., Splawski, I., Timothy, K. W. és mtsai: A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*, 1995, 80, 795-803. - 11. Donger, C., Denjoy, I., Berthet, M. és mtsai: KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation*, 1997, 96, 2778-2781. - 12. Duggal, P., Vesely, M. R., Wattanasirichaigoon, D. és mtsai: Mutation of gene for Isk associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of Long-QT syndrome. *Circulation*, 1998, 97, 142-146. - 13. Giuffrè, R. M., Hejtmancik, J. F., McCabe, E. R. B. és mtsai: Long QT (Romano-Ward) syndrome: molecular genetic evidence against tight HLA linkage. *Am. J. Hum. Genet.*, 1990, 47, 180A. - 14. Itoh, S., Munemura, S., Satoh, H.: A study of the inheritance pattern of Romano-Ward syndrome: prolonged Q-T interval, syncope, and sudden death. *Clin. Pediatr.*, 1982, 21, 20-24. - 15. Jervell, A., Lange-Nielsen, F.: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am. Heart J.*, 1957, 54, 59-68. - 16. Jiang, C., Atkinson, D., Towbin, J. A. és mtsai: Two long QT loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence with

further heterogeneity. *Nature Genet.*, 1994, 8, 141-147. - 17. *Kanters, J. K., Larsen, L. A., Orholm, M. és mtsai:* Novel donor splice site mutation in the KVLQT1 gene is associated with long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998, 9, 620-624. - 18. *Keating, M., Atkinson, D., Dunn, C. és mtsai:* Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science*, 1991, 252, 704-706. - 19. *Keating, M., Dunn, C., Atkinson, D. és mtsai:* Consistent linkage of the long QT syndrome to the Harvey ras-1 locus on chromosome 11. *Am. J. Human Genet.*, 1991, 49, 1335-1339. - 20. *Li, H., Chen, Q., Moss, A. J. és mtsai:* New mutations in the KVLQT1 potassium channel that cause long-QT syndrome. *Circulation*, 1998, 97, 1264-1269. - 21. *Li, X., Xu, J., Li, M.:* The human delta261 mutation of the HERG potassium channel results in a truncated protein that contains a subunit interaction domain and decreases the channel expression. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 705-708. - 22. *Neyroud, N., Tesson, F., Denjoy, I. és mtsai:* A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome [see comments]. *Nat. Genet.*, 1997, 15, 186-189. - 23. *Priori, S. G., Schwartz, P. J., Napolitano, C. és mtsai:* A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation*, 1998, 97, 2420-2425. - 24. *Romano, C., Gemme, G., Pongiglione, R.:* Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Pediatrica*, 1963, 45, 658-683. - 25. *Roy, N., Kahlem, P., Dausse, E. és mtsai:* Exclusion of HRAS from long QT locus. *Nature Genet.*, 1994, 8, 113-114. - 26. *Russell, M. W., Dick, M. N., Collins, F. S. és mtsai:* KVLQT1 mutations in three families with familial or sporadic long QT syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5, 1319-1324. - 27. *Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Spector, P. S. és mtsai:* Spectrum of HERG K⁺-channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia [published erratum appears in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996 Aug 6; 93 (16): 8796]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 2208-2212. - 28. *Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Zou, A. és mtsai:* Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel [see comments]. *Nature*, 1996, 384, 80-83. - 29. *Sanguinetti, M. C., Jiang, C., Curran, M. E. és mtsai:* A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*, 1995, 81, 299-307. - 30. *Satler, C. A., Walsh, E. P., Vesely, M. R. és mtsai:* Novel missense mutation in the cyclic nucleotide-binding domain of HERG causes long QT syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1996, 65, 27-35. - 31. *Schott, J., Charpentier, F., Peltier, S. és mtsai:* Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am. J. Human Genet.*, 1995, 57, 1114-1122. - 32. *Schulze-Bahr, E., Wang, Q., Wedekind, H. és mtsai:* KNCE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome [letter]. *Nat. Genet.*, 1997, 17, 267-268. - 33. *Schwartz, P. J., Moss, A. J., Vincent, G. M. és mtsai:* Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*, 1993, 88, 782-784. - 34. *Schwartz, P. J., Priori, S. G., Locati, E. H. és mtsai:* Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy [see comments]. *Circulation*, 1995, 92, 3381-3386. - 35. *Splawski, I., Timothy, K. W., Vincent, G. M. és mtsai:* Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness [see comments]. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1562-1567. - 36. *Splawski, I., Tristani-Firouzi, M., Lehmann, M. H. és mtsai:* Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat. Genet.*, 1997, 17, 338-340. - 37. *Tanaka, T., Nagai, R., Tomoike, H. és mtsai:* Four novel KVLQT1 and four novel HERG mutations in familial long-QT syndrome. *Circulation*, 1997, 95, 565-567. - 38. *Towbin, J. A., Li, H., Taggart, T. és mtsai:* Evidence of genetic heterogeneity in Romano-Ward long QT syndrome. *Analysis of 23 families.* *Circulation*, 1994, 90, 2635-2644. - 39. *Towbin, J. A., Pagotto, L., Siu, B. és mtsai:* Romano-Ward long QT syndrome (RWLQTS): evidence for genetic heterogeneity. *Pediatr. Res.*, 1992, 31, 23A. - 40. *Tyson, J., Tranenbjærg, L., Bellman, S. és mtsai:* IsK and KvLQT1: mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 1997, 6, 2179-2185. - 41. *Vincent, G. M., Timothy, K. W., Leppert, M. és mtsai:* The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 846-852. - 42. *Wang, Q., Curran, M. E., Splawski, I. és*

mtsai: Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat. Genet.*, 1996, 12, 17-23. - 43. *Wang, Q., Shen, J., Splawski, I. és mtsai:* SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*, 1995, 80, 805-811. - 44. *Ward, Q.:* New familial cardiac syndrome in children. *J. Irish. Med. Assoc.*, 1964, 54, 103-106. - 45. *Weitkamp, L. R., Moss, A. J.:* The long QT (Romano-Ward) syndrome locus, LQT, is probably linked to the HLA loci. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1985, 40, 775A. - 46. *Weitkamp, L. R., Moss, A. J., Schwartz, P. J. és mtsai:* Analysis of HLA haplotypes in long QT syndrome: withdrawal of the preliminary assignment of LQT to the HLA linkage group. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1989, 51, A2128.

(Sepp Róbert dr., Szeged, Pf. 480. 6722)

„Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe



**SLOVAKOFARMA
HUNGARY**

EVERIDEN[®] Antiepilepticum

Every Day
A Rohamtalan Napokért

Hatóanyag: 300 mg natrium valproicum
Monoterápiában vagy más antiepilepticummal kombinációban alkalmazható.
Javallatok: Generalisált rohamok: petit-mal, pycnolepsias absance-ok, myoclonusos astaticus rohamok (Lennox-Gastaut-syndroma), salaam epilepsia (BNS-rohamok, West-syndroma, propulsiv PM, grand mal+petit mal, Partialis (localis) rohamok: motoros rohamok (Jackson roham, adhesiv rohamok); psychomotoros rohamok, partialis secunder generalisáló rohamok.
Ellenjavallatok: Késztérmmel szembeni túlérzékenység. Máj vagy hasnyálmirigy-működés zavara, thrombocytopenia, vérzéses diathesis, terhesség, szoptatás.
Figyelmeztetések: A kezelés előtt, majd kéthavonta, illetve az adag emelése után ellenőrizni kell a májfunkciót, véralvadás

idejét, trombocyt-aggregációt és a fibrinogén szintet.
Mellékhatások: Gastrointestinalis panaszok, véralvadási zavarok, ritkán májkárosodás. Barbiturátokkal történő kombinált alkalmazáskor magatartási zavart okozhat.
Adagolás: individuális.
Felnőtt kezdő adag napi 600 mg, amely háromnaponta 150 mg-mal emelhető 900-1500 mg-ig.
Gyermek szokásos napi adag általában 20-30 mg/ttkg.
További információért forduljon képviseleti irodánkhoz!

1045 Budapest, Berlini út 47-49.
Tel.: (06-1) 369-2693
Fax: (06-1) 369-0060
OGYI eng. szám: K-1296

Légzési elégtelenség és terhesség cisztás fibrosisban

Csiszér Eszter dr.¹ és Hajdu Krisztina dr.²Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest (igazgató: Ajkay Zoltán dr.)¹Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Doszpod József dr.)²

A cisztás fibrosis az egyik leggyakoribb veleszületett anyagcsere-betegség. Az utóbbi évtizedben a hazai betegek túlélése és életminősége is lényegesen javul. A reprodukív életkorba kerülők száma nő. A fiatal, jó somatikus állapotú nők terhességre is vállalkozhatnak. A teljes élet, a gyermekvállalás iránti vágy azonban akár a légzési elégtelenségben lévő betegek részéről is fellép. A szerzők egy ilyen eset ismertetésén keresztül részletezik a gyermekvállalás feltételeit, az anyai és magzati kockázatokat cisztás fibrosisban. Esetünkben multidiszciplináris team-munka eredményeként a terhesség fiúgyermek megszületésével végződött. Az édesanya fokozódó és befolyásolhatatlan légzési elégtelenség következtében a szülés után 15 hónappal tüdőtranszplantációra várva meghalt.

Key words: cisztás fibrosis, terhesség, légzési elégtelenség

Respiratory insufficiency and pregnancy in cystic fibrosis. Cystic fibrosis is one of the most serious genetic disorders. The survival and the quality of life of our patients have also been improved in the last decade. The number of patients entering the reproductive age is increasing. The young women in good somatic condition may undertake pregnancy. The desire for a full life and for a child may arise at patients with respiratory insufficiency too. Authors list the maternal and fetal risks of the pregnancy in cystic fibrosis by a case report. As a result of multidisciplinary team work a boy was born. The mother died in progressive and unfluencable respiratory insufficiency being on waiting-liste for lung transplantation 15 months after the delivery.

Key words: cystic fibrosis, pregnancy, respiratory insufficiency

A kaukázusi populációban a leggyakoribb autoszóm recesszív öröklődésű anyagcsere-betegség a cisztás fibrosis.

Genetikai hiba folytán a külső elválasztású mirigyekben az elektrolitkiválasztás zavara miatt sűrű, viszkózus váladék termelődik. Ez obstrukciós tüneteket okoz elsősorban a tüdőben, hasnyálmirigyben, májban, férfiaknál az ondóvezetékben. Legkifejezettebbek a tünetek és a szervi károsodások a légzőrendszerben, a betegség lefolyását is ezek súlyossága határozza meg. Korai légzési elégtelenség vezet a betegek halálához. A hasnyálmirigy-elégtelenség súlyos felszívódási zavarban, az epe kiválasztási zavar cholestasisban nyilvánul meg. Férfiakban 98%-ban obstruktív azoospermia áll fenn.

Epidemiológiai adatok szerint a cisztás fibrosisban szenvedők életkilátásai az elmúlt évtizedekben igen jelentősen javultak, s várhatóan ez a jövőben még tovább fog növekedni. Az USA statisztikai adatai alapján tudjuk, hogy az 1969-ben 14 éves várható túlélési életkor 1996-ra 31,3 évre emelkedett, s jelenleg az összes CF-populáció $\frac{1}{3}$ -a 18 éven felüli (12).

Hazai adatok szerint ugyancsak nőtt a felnőttkorúak aránya a nyilvántartott betegeken belül. 1988-ban az összbeteglétszám 8%-a, 1994-ben 16%-a volt 18 éven felüli (4). 1997. januárjában történt felmérés szerint a 400 körüli beteglétszám közül 72 számított felnőttkorúnak (18%).

Az átlagéletkor növekedésével a fogamzóképes nők száma is emelkedik. 1960-ból származik az első közlemény CF-es anya terhességéről és sikeres szüléséről (15). Csak 1996-ban a fogamzóképes CF-es nők 4%-ánál fordult elő terhesség az USA-ban 81 éves szüléssel (12). A fejlett ipari országokban már megszokott eseménynek számít CF-es anya sikeres kimenetelű terhessége (1, 2, 8, 13).

Magyarországon az 1986-os budapesti CF kongresszuson láttunk videofilmet az első magyar CF-es édesanya terhességéről és sikeres szüléséről (7). 1996-ban a *Gyermekgyógyászatban* jelent meg az első közlemény ebben a témában (16). Mindkét esetben a CF-es nő terhesség előtti paraméterei kedvezőek voltak prognosztikailag. Jelenleg 6 élő, CF-es anyától származó gyermekről tudunk 9 terhességéből. Dolgozatunknak nem célja ezen esetek tanulmányozása, a kis esetszámból nehéz is lenne következtetéseket levonni. Az alább ismertetendő esetünk már induláskor kimerítette a terhességvállalás kontraindikációit. Mégis a gondozás során kialakult team összehangolt és eredményes munkája nyomán a súlyos légzési elégtelenségben szenvedő CF-es betegünk boldog édesanyává válhatott.

Esetismertetés

K. S. 19 éves CF-es beteget 6 hetes terhesség miatt irányították osztályunkra gondozás céljából CF gyermekcentrumból. Csecsemőkora óta volt ismert betegsége, genetikailag $\Delta F508$ homozigóta. *Pseudomonas aeruginosa*-

Rövidítések: CF = cisztás fibrosis; FVC = forszírozott vitálkapacitás; FEV1 = forszírozott kilégzési térfogat első másodpercben mért értéke; RDS = respirációs distressz-szindróma

val kolonizált légúti infekciója, igen erősen beszűkült légzésfunkciós értékei, ennek megfelelően igen erősen korlátozott terhelhetősége 2–3 éve vált ismertté. Felvételekor 42 kg-ot, 160 cm magasságot mértünk. Légzésfunkciós értékei alapján pulmonalisán igen súlyosan károsodottnak tartottuk, parciális légzési elégtelenségnek megfelelő vérgázértékkel. 1 l/perc oxigéninhalációval jó lehetett oxigenizálni (1. és 2. táblázat).

1. táblázat: A terhesség alatti légzésfunkciós értékek

Terhességi hét	FVC		FEV ₁	
	kell érték	százaléka (mért érték ml-ben)		
6.	29,4	(1050)	18,6	(580)
13.	21,0	(780)	17,0	(530)
20.	20,0	(720)	14,0	(450)
28.	16,8	(670)	12,1	(390)
29.	25,0	(920)	14,5	(470)

2. táblázat: A terhesség alatti kapilláris vérgázértékek

Terhességi hét	pCO ₂ kPasc	pO ₂ kPasc	Szaturáció %
6.	5,04	7,34	89,2
	5,5*	9,35*	94,4*
13.	4,46	6,57	86,9
	4,56**	6,55**	86,0**
20.	4,67	6,26	84,4
	4,74*	11,2*	95,9*
28.	4,46*	7,09*	91,1*
31.	5,36*	11,4*	95,9*
32.	5,55*	8,7*	90,5*

* oxigéninhaláció mellett

** artériás vérgázértékek

Az irodalmi adatok szerint terhességét igen kockázatosnak tartottuk. Kardiológus kontraindikációt nem látott a terhesség kiviselésére, pulmonalis hypertonia nem állt fenn. A terhesség megszakítását ajánlottuk fel anyai és magzati veszélyeztetettség miatt, de ragaszkodott terhességéhez. Otthoni oxigénnel láttuk el, amíg gondolkozott döntésén.

Az apa genetikai vizsgálata is megtörtént, az ismert mutációkat nem hordozta, így később praenatalis vizsgálatot sem terveztünk.

Nőgyógyász-kardiológus-aneszteziológus-bakteriológus közreműködésével indult a terhes gondozása pulmonológus felügyeletével. A köpetből kitenyésző *Pseudomonas aeruginosa* érzékenysége: tobra-, genta-, netilmicin és amikacin volt. Gyógytornász ellenőrizte mellkasi fizioterápiájának helyességét, korrigálta hiányosságait. Dietetikus a magzati növekedés miatt a fokozott kalóriabevitel lehetőségét, kivitelezését beszélte meg a gravidával. Napi 500 kcal többletbevitelre törekedtünk, ami napi 3400 kcal-ás diétát jelentett, 40–40% szénhidrát- és zsír-, 20% fehérjetartalommal, bő vitaminellátással.

A 8. héten éjszakai oxigénmonitorozás történt az oxigénpótlás mértékének ellenőrzése céljából, 1 l/perc O₂-bevitel mellett az alvásórak 85%-ában a szaturáció 90–95% közötti volt, 15%-ban 95% feletti.

A rendszeres ellenőrzés során úgy tűnt, hogy súlynövekedése megfelelő, azaz 1 kg havonta. Egyedül járt be kontrollra, érkezőkor látható mély acrocyanosis pihe-nés hatására oldódott. Mind a kapilláris, mind az artériás vér csökkent pO₂-szintet mutatott, légzésfunkciós értékei kissé romlottak az indulási értékekhez képest.

A szülész a terhességét megfelelő nagyságúnak tartotta. A 12. héten a pulmonológiai szempontból kontraindikált terhességhez a házaspár ragaszkodását írásbeli nyilatkozattal rögzítette.

Ezt követően minden igyekezetünkkel a lehetőleg kockázatvállalás nélküli terhességre törekedtünk. Rendszeres, 4–6 hetenkénti szülészeti-kardiológiai-pulmonológiai ellenőrzése történt, még a II. trimeszter elején is ambuláner. Légzésfunkciós értékei stagnáltak, jól volt oxigenizálható, súlynövekedését kielégítőnek tartottuk. A magzatmozgás normális időben jelentkezett.

A 23. héten hospitalizáltuk, mivel cyanosisa aggasztó volt. Az oxigénpótlás alatti monitorozás is arra utalt, hogy kritikus érték alá csökkent a saturatio pótlás nélkül, például WC-re való kimenetelnél. Az idő teltével nőtt a kielégítő saturatio eléréséhez a szükséges oxigénpótlás mértéke. Számoltuk a heteket, hogy a kritikus 28. hetet elérjük, amikortól már a magzat életkilátásai biztatónak tarthatók. Mozgása egyre nehezebb lett, önellátása is gondot okozott. Hétvégi kimenőre még hazaengedtük, mivel a szállításához is biztosított volt az oxigénpótlás. Vérgázellenőrzést is oxigéninhaláció mellett végeztünk, hogy ne kockáztassunk feleslegesen. Szoba-WC-t használt. Gyógytornász segítette az expektorációt.

Sűrítettük a szülészeti-kardiológiai kontrollokat. Ultrahangos flowmetriával, kardiokardiográfiával ellenőriztük a magzat állapotát, hogy kielégítő-e a magzati növekedés és a magzat oxigenizációja. Kardiológiai szempontból a jobbszívfél-terhelést vizsgáltuk, a pulmonalis hypertonia megjelenésére és a jobbszívfél-elégtelenségére figyeltünk. A *Pseudomonas aeruginosa* colonisatio miatt 28–29. héten iv. Tienam- és Brulamycin-kezelést kapott, hogy csökkentve a légúti szekréciót javítsuk az oxigenizációt. A terhesség alatt egyébként gentamycin-inhalációt alkalmaztunk folyamatosan. A kitenyésző két *Pseudomonas aeruginosa* törzs közül az egyik a szokásos *Pseudomonas*-ellenes antibiotikumok többségére rezisztensnek bizonyult.

A szülészeti klinika aneszteziológusa, gyermekorvosa is bekapcsolódott a team-munkába. A várható koraszülésre való tekintettel Oradexon-infúziót kapott magzati RDS profilaxis céljából.

A 31. hétig mind az anya, mind a magzat súlynövekedése kielégítő volt, de akkor ultrahangvizsgálattal megtorpanást észleltünk a magzati növekedésben. Óvatos várakozás mellett a sectio cesarea előkészítése folyt. Respirálásra felkészülve, intenzív osztályos háttérbiztosítással történt a szüleselőkészítés. A 34. hétre kitűzött időpontra az anyán nagyvérköri elégtelenség tünetei is megjelentek, így a terhesség befejezése mind magzati – növekedésleállítás –, mind anyai szempontból – cardialis decompensatio – indokoltá vált. 2250 g, 8/10 Apgar-értékű fiúcssecsemő született zavartalan epidural érzéstelenítésben végzett sectio cesarea során.

Alapvető problémát jelent, hogy ki gondolja a CF-es gravidát. Az irodalmi összefoglalókból egyértelműen kiderül, hogy a multidiszciplináris feladatot jelentő gondozás irányítójának a CF-ben jártas belgyógyásznak, tüdőgyógyásznak vagy gyermekgyógyásznak kell lennie. Az ő feladata a veszélyeztetett terhességben, szülésvezetésben jártas szakemberrel a kapcsolat kialakítása. Kettejük munkáját a kardiológus, gyógytornász, dietetikus, aneszteziológus, neonatológus véleménye, tanácsa kell hogy segítse. Az együttműködés team-munka formájában valósul meg (9).

Mivel hazánkban 1986 óta folyik csak felnőtt CF-gondozás, s nem minden felnőttkorú elért CF-es kerül automatikusan ide, a korábbi terhességek gondozása gyermekgyógyászok irányításával történt, ami szakmailag nagy kihívást jelenthetett számukra.

A terhességgel együtt járó anatómiai változások, mint az uterus növekedéséből származó rekeszfelemelkedés, kedvezőtlenül hat a tüdőfunkcióra. Csökken az alsó tüdőrések ventilációja, csökken az expektorációt segítő „rekeszi légzés” hatása. A terhesség alatti hormonális változások fokozott légúti váladéktermelést idéznek elő. Ezeket a szempontokat a gyógytornásznak feltétlenül figyelembe kell vennie az expektorációt segítő és könnyítő tevékenysége során.

A CF-ben meglévő krónikus légúti gyulladás terhesség alatti karbantartása a terhesgondozás kulcsfeladata. Mivel a betegek ebben az életkorban már szinte törvényszerűen *Pseudomonas aeruginosa*-val kolonizáltak, a gyulladás exacerbatiója csak iv. antibiotikumok adásával uralható. Nem kontraindikált aminoglycosidák adása ceftazidimmal, carbapenemmel kombinálva (9, 10). Nem számoltak be magzati károsodásról. Inhalatív aminoglycosid, colistin csak az exacerbatiók közötti időszakban javasolt.

Mivel CF-ben a betegség előrehaladásával számolnunk kell diabetes mellitus megjelenésével, a terhesség alatt fokozott figyelmet kell fordítani a szénhidrát-anyagcserére (2, 12).

Mint már említettük, terhesség alatt a szokásos kalóriabevitelen túl legalább napi 300, de inkább 500 kcal pluszt kell a gravidának elfogyasztania. Ideális a havi 1 kg-os súlynövekedés (9). Ez sokszor problémát jelent az amúgy is étvágytalansággal küszködő CF-eseknél. Ilyenkor akár éjszakai szondatáplálást is igénybe kell/lehet venni (9). Esetünkben erre nem volt szükség. A terhesség előtt malnutritióban szenvedő beteg súlygyarapodása egyenletes és kielégítő volt, összességében 8 kg-ot hízott.

A terhesség befejezése függ az anya állapotától és a magzat gyarapodásától, fejlődésétől. Anyai szempontból a cardiopulmonalis status a döntő, cardialis decompensatio, pulmonalis hypertonia megjelenése, fenyegető légzési elégtelenség szükségessé teszi a terhesség mielőbbi és legkíméletesebb befejezését. Esetünkben is ez a szükséghelyzet következett be, melyhez magzati szempontok is társultak.

Jó általános állapotú CF-eseknél megengedhető a vaginalis szülés is, de irodalmi ajánlások az epiduralis anaesthesiaiban végzett sectio cesarea mellett foglalnak állást (2, 9, 13). Ez mind az anya, mind a magzat számára kevesebb terhelést jelent. A lactatio is csak jó állapotú édesanyáknál javasolható.

A szülést követő 4–6 hónapos kritikus időszak lehet a CF-es egyénnél, főleg ha a terhesség előtti paraméterei alapján fokozott kockázatúnak tartottuk, ha alapbetegsége a terhesség alatt a megszokott mértéken felül romlott, ha ismétlődő légúti infekciók zajlottak a terhesség alatt. Ezen idő alatt dől el, hogy a terhesség alatti cardiopulmonalis változások reverzibilisek-e (14). Esetünkben nyilvánvalóvá vált az oxigénfüggőség. Oxigénpótlás nélkül életveszélyes, az étellel összeegyeztethetetlen kapilláris oxigénszintet és szaturációt mértünk. Ezért vált szükségessé a tüdőtranszplantáció elindítása, mint a végstádiumú légzési elégtelenség megoldási lehetősége.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton mondunk köszönetet a társzakkollegistáink képviselőinek a segítőkész és eredményes együttműködésért.

IRODALOM: 1. Canny, J. C., Corey, M., Livingstone, R. A. és mtsai: Pregnancy and cystic fibrosis. *Obstet. Gynec.*, 1991, 77, 850–853. – 2. Canny, G. J.: Pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Can. Med. Assoc. J.*, 1993, 149, 805–806. – 3. Corkey, C. W. B., Newth, C. J. L., Corey, M. és mtsai: Pregnancy in cystic fibrosis. A better prognosis in patients with pancreatic function? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 140, 737–742. – 4. Csiszér E.: Felnőttkorba lépő, cystás fibrosisban szenvedő betegek kezelése, gondozása. *LAM*, 1995, 5, 532–536. – 5. Edenborough, F. P., Stableforth, D. E., Webb, A. K. és mtsai: Outcome of pregnancy in woman with cystic fibrosis. *Thorax*, 1995, 50, 170–174. – 6. Grand, J. R., Talamo, R. C., di Sant’Agnese, P. A. és mtsai: Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. *JAMA*, 1966, 195, 993–1000. – 7. Holics, K.: CF woman’s pregnancy and the delivery of a healthy child – for the first time in Hungary. XIV. Meeting of the European Working Group for Cystic Fibrosis, Budapest, 1986, Abstract book, 102. old. – 8. Kent, N. E., Farquharson, D. F.: Cystic fibrosis in pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.*, 1993, 149, 809–813. – 9. Kotloff, R. M., FitzSimmons, S. C., Fiel, S. B.: Fertility and pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Clin. Chest Med.*, 1992, 13, 623–635. – 10. Kotloff, R. M.: Congenital and idiopathic lung diseases in pregnancy. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 19, 259–268. – 11. Lapinsky, S. E.: Alterations in cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 19, 201–208. – 12. Marshall, B. C.: Management issues for adult CF patients. *New Insights into Cystic Fibrosis*. 1998, 6, 5–11. – 13. Metz, O. W., Metz, S.: Schwangerschaft und Geburt bei Mukoviscidose – Resultate der Deutschland-Studie. *Klin. Paediatr.* 1992, 204, 145–149. – 14. Palmer, J., Dillon-Baker, C., Tecklin, J. S. és mtsai: Pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 596–600. – 15. Siegel, B., Siegel, S.: Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas. *Obstet. Gynec.*, 1960, 16, 438–440. – 16. Sólyom E., Stunya E., Mónus Á.: Cystás fibrosis és graviditás – egy eset kapcsán. *Gyermekgyógyászat*, 1996, 47, 115–118.

(Csiszér Eszter dr., Budapest, Pf. 1. 1529)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Ami a természeti törvények kutatását illeti, a tudós sohasem feledkezzék meg arról, hogy nem ő a törvényhozó.”

Kórélettan

A homocisztein és a vascularis betegségek. Hankey, G. J., Eikelboom, J. W. (Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia, és McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada): *Lancet*, 1999, 354, 407.

A tünetekkel járó atherothromboticus eredetű vascularis betegségek kétharmada genetikai tényezőkre, illetve környezeti faktorokra vezethető vissza. További veszélyeztető tényező a plazma emelkedett homociszteintartalma, amely már mintegy 30 éve köztudott, hogy az egyik vascularis rizikófaktornak számít, bár csak az utóbbi időben került a hyperhomocysteinaemia (és homocystinuria) az érdeklődés előterébe. Az utóbbi években gyűlt össze elegendő megbízható bizonyíték arra vonatkozóan, hogy független és dóziszfüggő rizikófaktor, de oki kapcsolata és befolyásolhatósága további megerősítést igényelt.

Homocisztein a vérben. A homocisztein (továbbiakban Hci) szulfhidrilgyököt tartalmazó aminosav, amely a táplálékkal szervezetbe kerülő metionin demetilációja révén keletkezik. A plazmában négy formában van jelen. Kb. 1%-ban szabad tiol formában kering, 70–80%-ban diszulfid kötésekkel fehérjékhez, zömmel albuminhoz kötődik, 20–30%-ban dimer homocisztein formában vagy egyéb tiolok formájában található meg.

A hyperhomocysteinaemia gyakorisága a hypertóniához és a hypercholesterinaemiához hasonlóan oszlik meg a normál populációban. Például metioninterhelés után a hyperhomocysteinaemia definíciója szerint az átlag felett 2 SD. Éhgyomri értéke 5–15 $\mu\text{mol/l}$, 16–30 között mérsékelt, 30–100 között közepes fokú és 100 $\mu\text{mol/l}$ felett súlyos fokú a hyperhomocysteinaemia. Metabolizmusa remetiláció vagy transzulfuráció révén történik. Alacsony fehérjefelvétel mellett elsősorban remetiláció következik be. A májban remetilálódik a betain-homocisztein metiltranszferáz révén és a betain ebben a folyamatban mint metildonor szerepel. A többi szövetben a remetilációt metioninszintáz

katalizálja és donorként ebben az esetben a metil-tetrahidrofolát szerepel. Ez a folyamat $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metilén-tetrahidrofolát és $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) jelenlétéhez kötött. A B_{12} -vitamin a metioninszintáz esszenciális kofaktora. Transzszulfuráció történik, ha a remetilációs út telítődött vagy ha cisztein szükséges a folyamathoz, a Hci cystathionná konvertálódik a cystathion β -szintáz (C β S) révén és ebben a folyamatban a B_6 -vitamin (piridoxin) esszenciális kofaktor. A cisztein szulfáttá metabolizálódva a vizelettel ürül ki.

A Hci-metabolizmust befolyásoló tényezők. A homozigótákon megjelenő genetikai defektus: súlyos hyperhomocysteinaemia a C β S gén károsodása révén következik be. Gyakorisága 100 000 élveszülésre 1 eset és ilyenkor az éhgyomri Hci-szint a normális negyvenszerese is lehet. Autoszomális recesszív öröklődésű és szemlencse diszlokáció, intellektuális elmaradottság és kb. 50%-ban mozgásszervi eltérések észlelhetők. A korai érlemeszesedés esetén vascularis szövödmény jár, amely már a 30. életév körül bekövetkezik, a nem kezelt homozigóták mintegy felében. A heterozigóta esetekben (gyakoriság 1 : 150) a Hci-szint normális. A hyperhomocysteinaemiáért felelős C β S gén legalább 60 féle mutációját írták le. Kisebb százalékban fordul elő az MTHFR gén károsodása és a metioninszintáz működésének zavara. A táplálkozási tényezők közül a folsav, a B_{12} - és B_6 -vitamin alacsony szérumszintje fokozza a hyperhomocysteinaemia fennállásának kockázatát, amely az esetek kétharmadában figyelhető meg. Az egyéb betegségek közül az anaemia perniciosa, a hypothyreosis, veseelégtelenség, súlyos psoriasis és malignomák közül a lymphoblastos leukaemia, az emlőrák járhat súlyos hyperhomocysteinaemiával. Gyógyszerek közül a folsav-antagonisták (methotrexat, phentoin, carbazepin), a B_6 -vitamin-antagonisták (teofillin, kontraceptívumok, dohányzás) szerepe emelhető ki, az idős kor, a férfi nem és a menopausában lévő nők veszélyeztetettsége mellett.

A Hci-szint kromatográfiás úton vagy a nem drága immunoassay módszerrel határozható meg. A mérés történhet éhgyomorral vagy étkezés után, metioninterheléssel vagy anélkül, de a szerzők is étkezés után legalább 12 óra múlva történő szérummeghatározást javasolnak. A metioninterhelés során az éhgyomri érték meghatározása után per os 0,1 g/testsúlykg, vagy 3,8–4,0 g/m² adagú metionin bevitele után 2 és 8 óra múlva történik a szérum-Hci-szint meghatározás. A terhelés fontos módszer a transzszulfuráció zavar és a remetilációs út zavarának elkülönítésére, de a Hci-metabolizmus zavara is kimutatható, amikor a Hci-szint normális.

A hyperhomocysteinaemia gyakorisága 5% az átlagos népességben és 13–17%-os a tünetekkel járó vascularis történések esetében. 1969-ben írták le a homocystinuria és az atherothromboticus vascularis szövödmények kapcsolatát, de csak 1976 óta tisztázott egy kontrollált tanulmány alapján a szoros összefüggés az emelkedett Hci-szint és a vascularis történések között. Ezt követően több mint 12 000 beteg bevonásával kb. 100 eset-kontroll és prospektív kohorsz tanulmány eredménye egyértelműen megerősítette ezt. Ezek a tanulmányok azonban nem teljes mértékben konzisztensek, ami elsősorban a Physicians' Health Study eredményeiről mondható el, amely nem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést a hyperhomocysteinaemia és a myocardium infarctus vagy a stroke kialakulása között. A retrospektív eset-kontroll vizsgálatok és a keresztmetszeti vizsgálatok eredményei kevésbé bizonyítóak. Az emelkedett Hci-szint és a halálos vagy nem halálos vascularis események közötti összefüggések: coronaria-események során az esélyhányados 1,7 a 95% CI [1,5; 1,9] mellett, cerebrális történések esetén az odds ratio 2,5 75% CI [2,0; 3,0], perifériás érbetegségek során az odds ratio 6,8 95% CI [2,9; 15,8] során. 1995 óta metaanalízisek alapján a relatív rizikó (RR) 5 $\mu\text{mol/l}$ éhgyomri Hci-szint-emelkedés esetén férfiaknál 1,35 és nőknél 1,42.

Frost és mtsai az MTHFR gén C677T polimorfizmusát veszélyeztető tényezőnek tekintik, bár a legújabb metaanalízisek több mint 6000 genotípusú beteg esetében ezen összefüg-

gést nem erősítették meg. Kapcsolat van az emelkedett Hci-szint és a rekuráló vénás thromboemboliás történések között, amelyet retrospektív eset-kontroll vizsgálatok és keresztmetszeti vizsgálatok is megerősítettek (RR: 2,95). Ezek az epidemiológia adatok evidenciát jelentettek a Hci-szint és az atherothromboticus történések között és a negatív eredmények valószínűleg álnegatív eredmények, amelyeket módszertani vagy statisztikai hiba és más zavaró tényező is okozhatott.

A pontos patomechanizmus azonban még jelenleg sem ismert. Feltételezik, hogy a Hci az artéria oxidatív sérülését segíti elő, a vascularis mátrix károsítása révén és fokozza az erek simaizomzatának proliferációját. Megjegyzendő azonban, hogy az *in vivo* vizsgálatokban a Hci-szint tízszerese volt a betegekben észlelt átlagos szinthez képest.

A plazma-Hci-tartalom csökkenésének lehetőségei. Az esetek 90%-ában a multivitamin-kezelés eredményes. A folsav mellett a B₆- és B₁₂-vitamin csökkenti a szérumban Hci-szintet. Vesebetegek nagyobb dózist igényelnek. A folsav minimális hatásos napi adagja 400 µg és a hatás a dózis növelésével nem fokozódik, de gyakoribbak a mellékhatásként jelentkező idegrendszeri eltérések (spinalis idegrostok degenerációja) is. Érdemes legalább 400 µg B₁₂-vitaminnal való kombinált kezelést végezni. A folsav adását terheseknél a magzati velőcsőzáródási defektus elkerülése érdekében 100–400 µg napi adagban ajánlják (US Public Health Service javaslata alapján).

Orosz István dr.

Hematológia

Szerzett aplasztikus anaemia. Young, N. S. (Hematology, Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA): JAMA, 1999, 282, 271.

A folyóiratban megjelenő sorozat keretében a szerző részletesen tárgyalja a szerzett aplasztikus anaemia (apl. an.) előfordulását, patofiziológiáját, etiológiáját, végérvényes terápiáját, későbbi következményeit és szupportív terápiáját.

Bevezetőben egy 27 éves férfi esetét ismerteti, akinél típusos klinikai és laboratóriumi leletek kíséretében a májbiopszia alkalmával súlyos panlobularis hepatitis derült ki, kifejezett intralobularis cholestasissal együtt. A beteg tünetei csökkentek, viszont a kezdeti normális thrombocytaszám 6–8 hét elteltével pancytopenia jeleként kifejezetten csökkent. Ugyanakkor a Hb-szint 105 g/l, a fvs.-szám $1,3 \times 10^9/l$. A csontvelő hipocelluláris, a haemopoeticus sejtek, a megakaryocyták is, teljesen hiányoztak. Ekkor helyezték át a Nat. Inst. of Health klinikai központba Bethesdában. A beteg vérsajtjeinek a száma tovább csökkent, ezért vvs.- és thrombocytá-transzfúzióra volt szükség. Ismételt csontvelőbiopszia az apl. an. diagnózist megerősítette. A csontvelői sejtek citogenetikai elemzése normális. Lymphocytá-fenotípus vizsgálata alkalmával a helper-citotoxikus sejtarány megfordult, elsősorban az aktivált T-sejtek, különösképpen CD8 sejtek következtében. Ismételt szerológiai vizsgálatokkal vírushepatitist ki lehetett zárni.

A beteg kombinált immunszuppressziós kezelésben részesült: antithymocytá globulin, cyclosporin és methylprednisolon. Ennek eredményeként a transzaminázok rendeződtek, kibocsátása után egyik mutatóujján nekrotikus staphylococcusfertőzés jött létre, ami antibiotikumok hatására meggyógyult. Három hónappal később vérsajtjeinek a száma teljesen normális volt. A cyclosporin-terápiát egy év múlva befejezték, de röviddel utána hepatitis és súlyos pancytopenia relaptált. Újabb cyclosporin- és antithymocytá globulin-terápia antibakteriális és antimikotikus kezeléssel együtt volt eredményes. Ezenkívül amphotericin-B kiegészítő kezelés következtében nephrogen diabetes insipidus és szérumbetegség alakult ki. Mindezek ellenére vérsajtjei normalizálódtak és két és fél év elteltével is ezen a szinten maradtak. Egyetlen terápia: folyamatos kis adag cyclosporin.

Az apl. anaemiát először Ehrlich írta le 1888-ban, majd 1904-ben Vaquez és Aubertin hasonló esetet ismertettek, tőlük származik az „aplasztikus forma” elnevezés. Eredetileg ipari üzemekben dolgozóknál fordult elő, főleg benzolexpozió következményeként, és akkor a gyógyszeres

forma nagyon ritka volt. Epidémiaszerű megszorodása a chloramphenicol-terápiával esik egy időbe, majd nem sokkal utána a citotoxikus kemoterápiával. Nem régen ismerték fel az immunrendszer aktív szerepét a csontvelő pusztulásában és 1999-ben a legtöbb beteg eredményesen kezelhető összejttranszplantációval vagy olyan szerekkel, melyek az immunrendszert szupprimálják.

Jóllehet az apl. an. ritka betegség, mégis fontos felismerése és kezelése. Az évi incidencia Európában és Izraelben két új eset/1000 000 lakos, jóllehet a fejlődő országokban gyakoribb, szinte azonos az akut myeloid leukaemiával. A betegség prognózisa a perifériás vérsajtje mennyiségétől, elsősorban a neutrofilok számától függ. Korábban a betegek 80–90%-át transzfúziókkal és antibiotikumokkal kezelték, és a betegeknek kevesebb mint 20%-a gyógyult meg.

Az idiopathiás eseteken kívül a szerzett apl. an. jól ismert ártalmakra vezethető vissza. Citotoxikus anyagokon kívül gyógyyszeres idiosyncrasiának lehet következménye, emellett lényeges a vírusetiológia (hepatitis vírusok és HIV), emellett immunbetegségek, többek közt eosinophil fasciitis, hypoimmunoglobulinaemia, thoma és thymus-cs., GVHD immunelégtelenségben, de paroxysmalis éjjeli haemoglobinuria és terhesség is előfordul a kiváltó okok között.

A diagnosztikában a csontvelőbiopsziát MRI és CD34 összejt antigén kimutatása jelentősen segítette. Jóllehet laboratóriumi vizsgálatok szerint a csontvelő strómasejtjeinek a funkciója normális és szinte az összes citokin termelése zavartalan, ennek ellenére a csontvelő-transzplantáció a strómasejtek funkcióját is javítja.

Hogyan pusztulnak el a csontvelősejtjei? A leggyakoribb forma iatrogén. Korábbi vizsgálatokból kiderült, hogy a beteg lymphocytáinak szupprimáló effektusa van egészségesek haemopoeticus kolóniaképződésére és a beteg csontvelőjének a sejtjeire. Ezek a sejtek szolubilis gátló faktort termelnek, ami γ -interferonnal azonos; a T_H-1 típusú sejtválaszból következtetni lehet interferon, tumor necrosis faktor, IL-2 mértékten termelésére. Az immunfolyamatnak destruktív CD34 sejtpusztulás a következménye Fas/Fas-ligand mediált apoptosissal együtt. A sejtciklus meg-

reked, következménye NO-release. Apl. an. sejttenyésztésben is előidézhető kis koncentrációjú γ -IFN-nal, melynek következtében a CD34 progenitor sejtek száma jelentősen csökken. Állatkísérletekben, ahol csontvelőaplasia alloreaktív lymphocyták injekciójával váltható ki, a pancytopenia monoklonális γ -IFN-ellenes antitestekkel kivédhető.

A gyógyszeres apl. an. mechanizmusa ismeretlen, bizonyára szerepe van benne a specifikus anyagcsere-folyamatoknak és a kóros immunválasznak. A betegek között a HLA-DRa hisztokompatibilis antigén kétszer gyakoribb, mint a normális populációban. Például Japánban a II. osztályú haplotípus (DRB 1501) kifejezetten párhuzamos a cyclosporinra reagáló és cyclosporin-dependens esetekkel.

Az apl. an. kezelésében a lymphocyták támadásának a megfékezésével érhető el eredmény, őssejttranszplantációval és immunuszuppresszív kezeléssel. Hisztokompatibilis vérrokon őssejtjeinek a transzplantációjával a betegeknek akár a 90%-a is meggyógyítható. Ennek ma is a legnagyobb problémája a graft-versus-host-betegség (GVHD). Legújabb adatok szerint két évvel sikeres transzplantáció után krónikus formája 41%-ban fejlődött ki. Allogén transzplantáció identikus vérrokon donorok hiányában kevés esetben van mód. Viszont jó eredményeket kaptak, amikor a T-sejt mentes grafitot cytosin arabinosid-, cylophosphamid- vagy teljestestbesugárzással kombinálták. A hároméves átlagos túlélés a gyermekekben elérte az 54%-ot és GVHD csak ritkán fordul elő. Apl. an.-ban malignus tumorkok gyakoribbak, mint standard kondicionáló kezelés után, a késői malignomák rátája egy évtizeddel később is 40-szeres.

Súlyos apl. an.-ban cyclosporin + ATG vagy ALG hatására az életkilátás javult, hiszen európai és amerikai vizsgálatokban az öt éves túlélés elérte a 70–80%-ot, sőt responderekben a 90%-ot. Különösen gyermekkori apl. an.-ban volt hatásos. A cyclosporin immunuszuppresszív hatása mindenestre kisebb fokú, mint az ATG és ALG effektusa.

Nem szabad elfeledkezni jellegzetes toxikus hatásairól, hiszen fehérjék fajidegenek, ezért allergiás reakciókat válthatnak ki, a bőrpróba

mindenképpen rutineljárás; pozitív esetben a betegeket deszenzibilizálni kell. Mivel az ALG hatása a lymphocytákra nem specifikus, képes a neutrofil- és thrombocytaszámot csökkenteni. Lósavóellenes ellenanyagok termelésével immunkomplexek, ezzel együtt szérumbetegség keletkezhet, kb. 11 nappal a terápia elkezdése után. Mivel a cyclosporin nephrotoxicus, a szérumkreatinint folyamatosan kell ellenőrizni; emellett hypertonia, gingiva hyperplasia, gyomor-bél és neurológiai tünetek is előfordulnak.

A legtöbb esetben négy napos ATG és ehhez csatlakozó 6–12 hónapos cyclosporin-terápia azonban nem elegendő, és ezért az utóbbit kisebb adagokban kell továbbra is adni, sőt szükség lehet második ATG-adagra is. Ha ez eredménytelen lenne, még mindig van lehetőség allogén csontvelőtranszplantációra, elsősorban fiatalokban és súlyos neutropeniában. Hosszabb immunuszuppressziót egy újabb per os készítménnyel lehet elérni. A mycophenolat-motefil többnyire toleranciát vált ki és nem nephrotoxicus. Régebben androgén terápiával is próbálkoztak, de csak kevés esetben értek el elfogadható effektust. Az apl. an. patomechanizmusa nem teljesen világos, de inkább az immunválasz modulációjának, mint erythropoetin-termelésnek a következménye a vérképző sejtekre. Granulocyták és granulocyták makrofág kolóniastimuláló faktorok (G-CSF és GM-CSF) annyiban hatásosak, hogy növekszik a neutrofil sejtek száma, jóllehet a hatás átmeneti, ezért nem eredményesebb, mint a standard immunuszuppresszív kezelés.

Apl. an. hasonló egyéb csontvelő-elégtelenséggel járó állapotokhoz, ezért gyakran összetéveszthető myelodysplasiával (MDS) és paroxizmális éjjeli haemoglobinuriával (PNH). Nagy európai szériákban a PNH 7 éves korban 13%, myelodysplasia- és leukaemia-rizikó pedig 15%. Saját betegeikben MDS csontvelőelváltozások és citogenetikai eltérések inkább később, néha a kezelés elkezdése után évekkel alakultak ki. Beteganyagokban nem is kis számban találtak a betegség korai stádiumában PNH sejteket.

A szupportív terápia alapjai régiiek, mivel az anaemia és thrombocytopenia megfelelő sejt pótlással korrigálható, neutropenia + lázas állapot ke-

zelésében elengedhetetlen a széles spektrumú antibiotikus terápia és mindig szem előtt kell tartani a gombás eredetű infekciókat, elsősorban az aspergillosist.

A közlemény konklúziója szerint az apl. an. keletkezésében, végleges és szupportív terápiájában óriási haladást értek el. A vérképző sejtek pótlása akár őssejttranszplantációval, akár a kóros immunválasz szuppressziójával hatásosnak bizonyult. Ennek ellenére akadnak megválaszolatlan kérdések, többek közt az antigén-stimuláció és a kóros immunválaszt meghatározó tényezők, akárcsak fundamentális patofiziológiai kapcsolat az aplasia, dysplasia és PNH között.

Bán András dr.

Diabetológia

Nagy adagú E-vitamin-kiegészítés normalizálja az 1. típusú diabetesesek retinalis vérátáramlását és a kreatinin-clearance-t. Bursell, S.-E. és mtsai (King G. L. = Res. Div., Joslin Diabetes Center, 1 Joslin Place, Boston, MA 02215, USA): Diab. Care, 1999, 22, 1245–1251.

Jelenleg a hyperglykaemiát tartják a legfontosabb tényezőnek a diabetesesek endothel-diszfunkciójának kialakulásában. Klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy az oxigényűkönek is szerepük van az endothelfüggő vasodilatatio romlásában és ezt az állapotot jelentősen javítani lehet pl. az antioxidáns E-vitamin adásával (Timimi F. és mtsai: J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31, 552–557.).

A Joslin-klinika munkaközössége precízen megtervezett vizsgálatokkal arra keresett választ, hogy a tartós E-vitamin-kezelés valójában csökkenti vagy javítja-e az 1. típusú diabeteses betegekben már kialakult érrendszeri szövődményeket. A retina vérátáramlását és a veseműködés viselkedését vizsgálták 8 hónapos periódusban úgy, hogy placebóval kontrollált keresztezett vizsgálatban 4–4 hónapon keresztül a betegek napi 1800 E E-vitamint kaptak, váltva hasonló színű placebóval. A próba megkezdése előtt részletes alapvizsgálatok történtek, ezeket a kezeléseket folyamán 4 hetenként megismételték, s arra is kiterjedt

a figyelmük, hogy a betegek a szerek kiváltotta mellékhatásokról is beszámoljanak. Így nagy adag E-vitamin után fejfájás, izomgyengeség, szédülés, tápcsatornai panaszok, mellfájdalmak léphetnek fel, valamint emocionális változások és fáradtság-érzés.

A *retinalis* paraméterek között a belső szemnyomás, az erek cirkulációs ideje, a szemfenéki artériák és vénák átmérőjének vizsgálata szerepelt, továbbá a kalkulált vérátáramlás mérése, valamint a szisztémás artériás vérnyomás változásának regisztrálása. A *vesefunkciók* közül a vizeletben ürített albumin mennyiségét és a kreatinin-clearance változását nézték. Kiegészítésként került sor a *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* ellenőrzésére is. Természetesen a betegek szénhidrát-háztartását is kontrollálták a 8 hónapos kezelési periódus során, továbbá a plazma és a vörösvértestek E-vitamin tartalmát a kezelés előtt, alatt és után. Összesen 36 I. típusú diabeteses beteg és 9 kontrollegyen volt a terápiás kísérlet résztvevője, ők klinikai jellemzőikben (a HbA_{1c}, az éhomi vércukorszint kivételével) nem tértek el egymástól.

Az eredmények bizonyították az E-vitamin hatásosságát, adása után mindkét csoportban az E-vitaminszint a szérumban jelentősen megemelkedett. A HbA_{1c} értékét a kezelés nem befolyásolta. A *retinalis vérátáramlás* induláskor szignifikánsan alacsonyabb volt a diabeteses betegekben, mint a kontrollokban, *kezelés után azonban az áramlási érték közel 88%-ban növekedett*, a szer kihagyása utáni periódusban változatlanul emelkedett maradt az induláshoz számítva. A *vesefunkciókra* gyakorolt E-vitamin-hatás ugyancsak meggyőző volt, *az induláskor emelkedettebb kreatinin-clearance-t a diabeteses betegekben normalizálta*. A kiegészítésként vizsgált *PAI-1 szintjét* az E-vitamin-kezelés hasonlóan *szignifikánsan csökkentette*, és ez a csökkenés még a szer elhagyása után is megmaradt (ha kisebb mértékben is). A szénhidrát-anyagcsere nem változott az E-vitaminnak a *retinalis és renalis hemodinamikára* gyakorolt normalizáló hatása során, *az azonban megjegyzendő, hogy az E-vitamin-kezelés a legrosszabb szénhidrát-anyagcseréjű és legsúlyosabb retinalis*

és renalis hemodinamikai esetekben volt a leghatásosabb. A nagy adagú E-vitamin szedése során észlelhető mellékhatások nem voltak jelentősek.

Iványi János dr.

Gükóztolerancia és mortalitás: a WHO és az Amerikai Diabetes Társaság diagnosztikus kritériumainak összehasonlítása. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group (J. Tuomilehto = Diab. and Genet. Epidemiol. Unit, Dept. of Epidemiol. and Health Promotion, Nat. Publ. Health Insit., Mannerheimintie 16, FIN-00300 Helsinki, Finland): Lancet, 1999, 354, 617–621.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 1997-ben azért módosította a diabetes mellitus diagnosztikai kritériumait, mert szerintük a WHO által korábban elfogadott feltételek szerint sok olyan egyén van, akiknek már érrendszeri károsodásaik vannak, még mielőtt az ajánlások szerint a diabetes ismertté vált volna. Ennek a kritériumnak megfelelően az új ajánlás szerint a 7 mmol/l-es éhomi vércukorérték már diabetesnek számít és nincs szükség külön cukorterheléses vizsgálatra. Ez utóbbit viszont a WHO-ajánlás szerint 5,5–11,1 mmol/l érték között el kell végezni. Ebből következőleg adódtak azok a különbségek, melyek a diabetes mellitus fennállásának kritériumát másként ítélik meg. Ezen kívül az amerikai ajánlás bevezette a 6,1–6,9 mmol/l-es tartományra a csökkent éhomi glükóz-meghatározást, ez is különbözik a WHO kategóriája szerinti csökkent glükóztoleranciától, mely az éhomi glükóz < 7,8 mmol/l érték és a kétórás terhelés utáni ≥ 7,8 mmol/l és < 11,1 mmol/l közötti értéket jelenti. Az amerikai meghatározás „nagyvonalúságát” már eddig is számos kritika érte különösen Európában, de már az USA-ban is vannak kételkedő hangok. A Lancet 1999-ből származó 9179-es számában (augusztus 21.) két közlemény is értékeli kritikusan az amerikai ajánlást. Ezek közül a jelen publikáció az európai, a következő az amerikai.

A DECODE study (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe) 13

európai központ adataiból gyűjtötte ki a mortalitásra vonatkozó számokat, mégpedig 25 364 résztvevőre támaszkodva. Közülük 1275-nek már ismert volt a diabetesese. 1852 halálesetből 269 volt a tudott diabeteses. A résztvevőket átlagosan 7,3 éven át követték és az éhomi vércukorszint meghatározása után 75 g glükózzal terhelve megvizsgálták a kétórás vércukorértéket is. A résztvevők többsége férfi volt, életkoruk legalább 30 év, de inkább annál több. A Cox-féle proporcionális kockázati modell segítségével meghatározták az amerikai ajánlások és a WHO kritériumai alapján megállapított diagnosztikus glükóz-kategóriák szerinti halálozás kockázati arányait. Mint várható volt, a kétféle módon besorolt kategóriák szerint a kockázati arányok eltértek egymástól. Így például az amerikai kritérium szerinti normális éhomi glükózértékű férfiak (< 6,1 mmol/l) diabetesessé válása során (éhomi vércukorérték ≥ 7,0 mmol/l) a halálozás kockázati aránya 1,81, ugyanez nőkre vonatkoztatva 1,79. A csökkent éhomi glükóz (6,1–6,9 mmol/l között) tartományba soroltak kockázati aránya férfiakban 1,21, nőkben 1,08. Ezek az értékek összehasonlítva a WHO-kritériumokkal, módosultak, utóbbiban mindkét csoportban (férfiakra és nőkre vonatkoztatva) a kockázati arányok magasabbak: 2,02 és 2,77, illetve a csökkent glükóztoleranciába (7,8–11,1 mmol/l között) besorolhatók között 1,51, nőkre vonatkoztatva pedig 1,60. Mindkét éhomi glükóz-klasszifikációt tekintve a mortalitás a kétórás terhelés eredményét figyelembe véve növekedett.

A tanulmány végső következtetése szerint az éhomi glükózkoncentráció önmagában nem alkalmas annak eldöntésére, hogy hyperglykaemiával társul-e növekvő halálozási rizikó. Ennek megítélésére sokkal biztosabb módszer a per os glükóztolerancia-teszt elvégzése.

Iványi János dr.

Késői kezdetű lipotrophiás diabetes. Vantyghem, M. C. és mtsai (Serv. d'Endocrinol. et Malad. Métabol., Clin. Marc Linquette, USN „A”, 6, Rue du Professeur Laguesse, 59037 Lille, France): Diab. Care, 1999, 22, 1374–1376.

A congenitalis lipoatrophias diabetes (Berardinelli-Seip syndroma) ismeretlen etiológiájú, autoszóm recessív módon öröklődő megbetegedés. A felnőttkori lipoatrophias megnyilvánulási formák klinikai megnyilvánulásukat illetően szélesebb spektrumúak és a genetikai háttér sem tisztázott még.

A francia szerzők egy 19 éves leány részletes kórtörténetét ismertetik azal a céllal, hogy kiderítsék, milyen endokrin- és anyagcsere-változások, valamint genetikai tényezők állhattak a pubertás óta fokozatosan kifejlődő lipoatrophia hátterében. A beteget ketoacidosis szállításra beintéztükbe, egyidejű heveny pancreatitisszel, amely rendkívül nagyfokú hypertriglyceridaemia következtében alakult ki. Diabetese és hyperlipidaemiája már 3 éve volt ismert. A klinikai vizsgálat masculin habitust mutatott muscularis hypertrophiával, virilizációs jelleggel és acanthosis nigricans is jelen volt. A menses szabálytalanul, 4–5 havonként jelentkezett, a menarche 12 éves korában volt. A subcutan lipoatrophia különösen a törzsön és a végtagokon volt megfigyelhető, e mellett jelentős visceralis zsírfogyást is találtak. A testsúly normális volt. Hypercorticismust kizárták, a zsírmáj szövettanilag is bizonyított volt. Mindezek mellett mindkét ovariumban számos cystát észleltek.

A diabetese ketoacidosis gyorsan rendezték, majd a beteg 3 hónapon keresztül subcutan inzulinterápiában részesült. A szérumszintje már ekkor jelentősen magas volt (34 mU/l), az inzulinrezisztenciát euglykaemiás-hyperinsulinaemiás clamptechnikával bizonyították. Kevert dyslipidaemiát találtak, zömmel 3-as típusúval. A szérumszintje magas volt, a szexhormonkötő globulin értéke alacsony, a növekedési hormon szintje normális. Mivel a subcutan inzulin adása nem rendezte a diabetest, áttértek intraperitoneális pumpával való bevételre, ezt alkalmazták éveken keresztül. Míután azonban a napi inzulinszint így is 200 E körül volt, a HbA_{1c} értéke 10% körül állt be és a dyslipidaemia rosszabbodott, az intraperitoneális inzulin mellé napi 1500 mg metformint is beiktattak. Erre a kezelésre csak a szérumszintje csökkent, ezért a 2 periódusban alkalmazott

metformint 6 hetes időszak után elhagyták és helyette preprandialisan 20–25 E lispro inzulint adtak naponta. Erre az inzulinszükséglet napi 100 E körül állt be, a HbA_{1c} értéke 8,8% volt, a trigliceridszint 12,6 mmol/l-es értéket mutatott.

Átnézték a beteg hozzátartozóit is, akiknek lipodystrophiás megnyilvánulásai nem voltak, 3 testvérének cukorterheléses vizsgálata és inzulinmérése a normál tartományon belüli értékeket mutatott. A szülők közül az édesapa elhízott és ismeretes 2. típusú diabetese, az édesanyának csökkent glükóztoleranciája bizonyosodott. Genetikai vizsgálatokkal nem tudtak kóros eltérést kimutatni, a szülők diabetese érintettségét tekintve viszont úgy vélik, hogy itt is autoszóm recesszív öröklődésről lehet szó. Terápiás vonatkozásban a lispro inzulintól várható javulás hasonló esetekben.

Iványi János dr.

Másodlagosan rezisztensnek bizonyult 2. típusú diabetese beteg inzulinkezeléssel elért tartós szénhidrátanyagcsere javulása 9 év után. Lindström, T. (Dept. of Med. and Care, Faculty of Health Sci., The Univ. Hosp., S-581 85 Linköping, Sweden): Diab. Care, 1999, 22, 1373–1374.

A szerző és munkacsoportja 21 2. típusú diabetese beteg sorsát 27 hónapon keresztül követte az inzulinkezelésre való átváltás után (Diab. Care, 1994, 17, 719–721). A betegek közül a továbbiakban 6-an meghaltak, így a jelen közleményben a 110 hónapos nyomon követés 15 betegre vonatkozik. A betegek (9 férfi és 6 nő) átlagosan 59,5 évesek voltak, átlagosan 10,3 éves diabetese időtartammal és normális testsúllyal (BMI 24,4 kg/m²) az inzulinkezelés kezdetekor. Az időszakos ellenőrzések a HbA_{1c}, a C-peptid és a szexhormonkötő globulin vizsgálatára terjedtek ki elsősorban, ezeken kívül vizsgálták a szérumszintjét (éhezés és standard étkezés után), valamint a plazma lipid-tükrét, továbbá a betegek testsúlyát, valamint az inzulin napi adagjának változását.

A 27 hónapos ellenőrzés során az inzulin napi adagja a kiindulási 51,3 E-hez viszonyítva 45,5 E volt, ez a

110 hónapos ellenőrzés végére 79,5 E-re növekedett. A betegek az inzulint különböző formában és elosztásban kapták, többségük kétfajta inzulint használt. A HbA_{1c}-szintje a tablettával való kezelés 8,9%-os átlagáról 27 hónap múlva 6,8%-ra és a befejező periódus végén 7,3%-ra módosult. Az éhezési és a postprandialis vércukorszint a vizsgálati periódus végére szignifikánsan csökkent. A testsúly az inzulinkezelés első 4–5 hónapjában jelentősen növekedett, utána azonban megállapodott, a 71,2 kg-os átlagos indulási értékhez viszonyítva 78,8 kg-on megállt. Súlyos hypoglykaemia csak 1 esetben fordult elő. Az éhomi és az étkezés utáni inzulinszint a 110. hónap végén szignifikáns növekedést mutatott, a C-peptid-szint viszont szignifikánsan csökkent ugyanilyen feltételek mellett. A szexhormonkötő globulin a kiinduláshoz viszonyítva jelentős növekedést mutatott. A plazmalipidek vizsgálat során nem mutatnak értékelhető változásokat.

Úgy tűnik tehát, hogy a tablettás kezelésre rezisztenssé vált 2. típusú diabetese tartós inzulinkezelése a betegek számára jelentős javulást eredményezett annak ellenére, hogy az inzulinadagja 75%-kal növekedett és a testsúly is valamelyest nőtt. Mindezek alapján a szerzők érdemesnek tartják a normális vagy akár mérsékelten elhízott 2. típusú diabetese inzulinra való átváltását, ha a tablettás kezelésre már alkalmatlanokká váltak.

Iványi János dr.

Cukorháztartási zavarokban szenvedő idősebb egyének cardiovascularis megbetegedése: az Amerikai Diabetes Társaság diabetes mellitusra vonatkozó kritériumainak összehasonlítása a WHO ajánlásokkal. Barzilay, J. I. és mtsai (Kaiser Permanente of Georgia, 200 Crescent Center Parkway, Tucker, GA 30084, USA): Lancet, 1999, 354, 622–625.

Az USA-ból származó közlemény az európaiakhoz hasonlóan ugyancsak kritikus szemmel értékeli az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 1997-es, új diabetes-klasszifikációját. Ez nem veszi figyelembe a típusos diabetese panaszokat, sem a kétórás glükózterhelés utáni legalább 11,1

mmol/l-es értéket, hanem 7,0 mmol/l-es éhomi glükóztértéket már diabetes mellitusnak tekint és szükségtelennek tartja a teheléses vizsgálatokat. Új kategória az ún. csökkent éhomi glükóz (6,1–6,9 mmol/l között), ez is különbözik a WHO ajánlásától, amelyik a csökkent glükóztolerancia fogalmát az éhomi <7,8 mmol/l és a kétórás terhelésre \geq 7,8 mmol/l és <11,1 mmol/l érték között határozza meg.

Az amerikai szerzőcsoport a Cardiovascular Health Study longitudinális tanulmány alapján arra keresett választ, hogy 4515 résztvevőnek – 65 évesek vagy ennél idősebbek – a Cox-féle proporcionális kockázati modell segítségével kiszámítva, hogyan alakult a cardiovascularis megbetegedés prevalenciája és incidenciája a csökkent glükóztolerancia, illetve az újonnan diagnosztizált diabetesbe való besorolás szerint induláskor és az átlagosan 8 éves nyomon követés során. Elsősorban a koszorúér-betegség és a cerebrovascularis betegség prevalenciáját és incidenciáját számították.

A WHO-kritériumok alapján 2114 egyénnek (46,8%) volt *abnormális glükózkoncentrációja* (32,1 csökkent glükóztolerancia, 14,8 új diabetes), 13,6%-nak volt cardiovascularis megbetegedése. Az ADA ajánlásai szerint *abnormális glükózkoncentrációja* 1006 résztvevőnek (22,3%) volt, *cardiovascularis betegség* ebben a csoportban ugyancsak 13,6% volt. A két-fajta ajánlás szerint viszont a WHO szerinti meghatározás alapján az *abnormális glükózkoncentrációjúak cardiovascularis megbetegedése 159 eset/10 000*, ugyanez az *ADA-kritériumok alapján csak 53 eset/10 000*. Induláskor 3984 egyénnek nem volt cardiovascularis megbetegedése, átlagosan 5,9 éves nyomon követés során 581 új megbetegedés fordult elő 99 halálesettel. Ha ezeket a beteget az *abnormális glükózkoncentráció* szerint vizsgálták, akkor a WHO-kritériumoknak megfelelően 34% tartozott a csökkent glükóztolerancia csoportba és 20%-nak volt új diabetesese. Ez *54%-os szenzitivitást* jelentett így. Az ADA-kritériumok alapján 18%-os volt a csökkent éhomi glükózcsoportba tartozók cardiovascularis megbetegedése és 10% volt az új diabetes mellitus. A *szenzitivitás 28%-os*.

Az eredmények szerint tehát az *éhomi ADA-kritériumok kevésbé szenzitívek a cardiovascularis betegségek előjelezésében, mint a WHO-kritériumok*.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Egy duzzadt kéz. Alevizaki, M. és mtsai (Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, Athens University School of Medicine): Lancet, 1999, 354, 644.

34 éves nő a jobb kézháta és alkarja fájdalomtalan duzzadásáról panaszkodott. Kezdetben lymphoedemának vélték és tumorkutatás végett számos vizsgálatot végeztek. Minden gyulladáshoz és kollagénbetegségre irányuló teszt negatív lett. Három év múlva a már visszafejlődőben lévő duzzanat miatt ismét kórházba került.

A duzzanat csak a kézhátra és a csuklóra korlátozódott, praetibialis myxoedemára emlékeztetett, ezért endokrinológus is megvizsgálta. Az oedemás bőr indurálódott és narancshéjszerkezetet mutatott. A pajzsmirigy tapintása a Hashimoto-thyroiditisre típusos golyvát talált. A beteg euthyroidnak látszott. A pajzsmirigy-funkciós tesztjei megerősítették a krónikus autoimmun thyreoiditis diagnózisát: magas volt az anti-TPO és anti-TG-antitestek titere, a TRAB negatív, a T3- és T4-koncentrációk a normális határon belül, a thyreotropin szintje éppen a normál felső értékén 6 μ IU/ml. Hyperthyreosisra utaló korábbi adatok és pajzsmirigy-szemtünetek nem voltak.

A betegnek a szubklinikai hypothyreosis miatt 0,05 mg/d thyroxint írtak fel. A bőrbiopszia a generalizált myxoedemára jellemző elváltozásokat mutatott ki: mucinlerakódás a dermisben, a perivascularis térben és a szőrfolliculusok körül.

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek extrathyroidalis megnyilvánulásai a szemtünetek és a bőrbetegség. Az utóbbi mint praetibialis myxoedema rendszerint kétoldali. A karokon ritka. Ezek a kórjelek az esetek több mint 90%-ában kísérik és csak ritkán előzik meg a Graves-kórt. A thyroid bőrbetegség gyakran társul thyroid ophthalmopathiával és magas TRAB-

titerrel. Néha Hashimoto-thyroiditisben, sőt euthyroid betegben is találkozunk extrathyroid jelekkel, amelyek felismerése igen nehéz.

A myxoedema általában benignus állapot és kezelést nem igényel. Vagy évekig perzisztál, vagy lassan megszűnik. Hashimoto-thyroiditishez társuló egyoldali praeradialis myxoedemat még nem ismertettek.

Számos szükségtelen vizsgálat és aggodás elkerülhető lett volna, ha a betegünk pajzsmirigy-nagyobbodását már az első alkalommal felismerik.

Kollár Lajos dr.

Enzymopathiák

Differenciáldiagnózis az anorexia nervosához: glycogenesis II. (Pompe-típus). Fischer, P. és mtsai (Innere Medizin II-III., Medizinische Klinik der Universität Heidelberg): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 925.

A 29 éves, 158 cm magas, 36,5 kg súlyú nő már kora gyermekkorától kisebb termetű és vékonyabb a kortársainál. Mindig kevesebbet evett, mert számára az étkezés nem volt élvezet. Az utóbbi öt hónapban jelentősen csökkent testi teljesítőképességét a környezete pszichoszomatikus reakciónak vélte és rábeszélte orvosi kivizsgálásra. Egy hónap után több orvost felkeresett, akik anorexia nervosát állapítottak meg és előjegyezték a pszichoszomatikus klinikára.

Pár nappal a klinikai felvétele előtt eszméletét veszítette és intubálni kellett. A lélegeztetőkészületről való leszoktatása meglassult, 4 hétig géppel lélegzett. Ezután került a szerzők intétetébe.

A beteg két húga egészséges. A törzs- és végtagizomzata sorvadt. Az izmok saját reflexei nem válthatók ki. A habitus alapján anorexia nervosára gondoltak, de a további kórelőfordulás és vizsgálatok után valamely izombetegség gyanúja is felmerült.

Klinikai-kémiai leletei: súlyos restrikciós ventilációs zavar, globális respiratorikus elégtelenség. Lényegesen magasabbak a kreatinkináz, a laktát-dehidrogenáz és a transzamináz szintjei. A CRP, pajzsmirigy, vércukor, -zsírok, immun- és szerológiai paraméterei negatívak. Az elektromiogram myopathiás eltéréseket, a

m. quadriceps femoris biopszia glikogéntartalmú vacuolákat talált az izomrostokban. Az elektronmikroszkóp glikogénnel telt lizoszómákat észlelt. A fibroblaszttenyésztés az alfa-glikozidáz-aktivitás csökkenését igazolta. Ezek után kimondták a glycogenosis II. (Pompe-típus) diagnózisát.

A beteg légzési elégtelensége miatt az egész éjszakát IPPV (intermittent positive pressure ventilation) önlélegeztető készülék alatt töltötte. Pár nap után megjavultak a vérgázok és az általános állapot. A betegségre és annak prognózisára utaló beszélgetést a beteg elhárította.

Fél év múlva a beteg visszakerült a klinikára. Elmondta, hogy az éjszakai légzési terápiát rendszeresen alkalmazza, az általános állapota stabilizálódott, 3 kg-ot hízott. Már tíz lépcsőfokot tud megtenni dyspnoe nélkül. A vitálkapacitása is megnőtt, javultak a vérgáz eredményei. A munkáját ismét felvette.

A pszichoszomatikus konzílium során a beteg előadta, az állapotával meg van elégedve, de több kérdésben nem lehetett megközelíteni. Tudja, a betegsége örökletes, de arról még az időközben kibékült barátjával sem beszél. Bár a légzőkészüléket minden éjjel használja, igen kellemetlen a számára, ha valaki azzal együtt látja. Ezért újabban a barátját sem engedte éjszakára a szobájába.

A szerzők a Pompe-típusú glycogenosis „szomatikus” diagnózis mellé még a következő kiegészítést tették: alkalmazkodási zavar szorongással és depresszív reakcióval.

Az ICD (International Classification of Disease) szerint az anorexia nervosa kritériumai: a testsúly a normál alatt 15%-kal. A beteg kerüli a magas kalóriatartalmú ételeket, önmagát hánytatja, hashajtót, étvágyrontót, diuretikumot szed. A testi aktivitását túlhajtja. Testséma-zavarai vannak, fél az elhízástól. A kapcsolattartása nem hibátlan. Betegünkre az utóbbi hetekben csak a legutóbbi érvényes.

Az anorexia nervosa mindig kizárósi diagnózis. El kell különíteni a kimerítő betegségektől: alkoholizmus, idült mérgezés, gyógyszer-mellékhatás, gastrointestinalis, vese-, máj-, endokrin működészavarok, szívbetegség, krónikus infekció.

A glycogenosis II. autoszomális-recesszív öröklődő lizoszomális alfa-

glikozidáz-hiány. Ez az enzim bontja a glikogént a lizoszómákban, majd a glükóz kidiffundál. A glikogén lizoszómán kívüli fel- és leépülése normális, ezért a vércukor, a lipidek és ketontestek rendben vannak. E defektus elsősorban az izomzatban okoz zavart, mivel ott a glükóz csak korlátozottan áll rendelkezésre. A légzési elégtelenség a túlterhelt légzőizmokra vezethető vissza.

A glycogenosis II. oki kezelését nem ismerjük. Az éjszakai lélegeztetés tehermentesíti a légzőizmokat.

Kollár Lajos dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Helicobacter pylori-fertőzés közép-amerikai családokban: szerológiai status és orális, köröm alatti hordozás. Dowsett, S. A. és mtsai (Dept. of Periodontitis, Indiana Univ. School of Dentistry, Indianapolis, USA): J. Clin. Microbiol., 1999, 37, 2456–2460.

A *H. pylori* elismert fontossága, nagy gyakorisága ellenére kevés adat van terjedési módjáról. Kétségtelen, hogy emberről emberre terjed és ennek kedvez a szoros kontaktus, a családon vagy közösségeken belüli zsúfoltság és a rossz higiénés viszonyok. Erre utal a fertőzés magasabb gyakorisága és korai fellépése fejlődő országokban. Ugyancsak egyértelmű a fertőzés családi halmozódása.

A közvetlen kontaktussal történő fertőződés közvetítőjeként felmerült a szájüreg esetleges szerepe, mert lehetőség van mikroaerofil környezet kialakulására, amely lehetővé teszi az ágens túlélését és szaporodását. A szájüregen belül elsősorban a periodontális tasakok jöhetnek számításba, ugyanis bakteriális hatásra meglazul a csont és fog szoros kapcsolata, és kialakul egy lágy szövetrel határolt tasak a gingivában. Ez a tasak egy speciális mikroaerofil környezetet hoz létre, melyben 2–300 bakteriális species kolonizálhat, melyek közül a *H. pylori* is lehet átmeneti vagy permanens jelenlévő. Bár egyesek a nyálból vagy a dentális plakkból sikeres *H. pylori*-izolálásról beszámoltak, az eredmények gyakran ellentmondóak. A PCR technika jelentősen nagyobb érzékenysége révén az iro-

dalomban a *H. pylori* pozitívitas e helyen 0 és 90%-ot mutatott és gyomorpanaszokkal bírók között a pozitívitas szignifikánsan magasabbnak bizonyult.

A szerzők egy bennszülött guatemalai falut választottak, ahol a nagycsaládok szoros kontaktusban éltek, és a higiénés feltételek is sok kívánivalót hagytak maguk után. Összesen 242 családtagot vizsgáltak. Szerológiai eredmények azt mutatták, hogy a vizsgáltak 58%-a rendelkezett a *H. pylori*-al szembeni IgG-antitestekkel. E tekintetben szoros korreláció volt anya és gyermeke szeropozitivitása és a testvérek között is. Nem volt korreláció a szeropozitivitas és a gyomorpanaszok között. A PCR-vizsgálatokhoz a periodontális tasakokból és a nyelvhátról vettek mintákat. Legalább egy hely pozitívitas elérte a 87%-ot, de az egyének többségénél több pozitív situst is ki tudtak mutatni. A továbbiakban a domináns kéz mutatóujjának körme alól is mintát vettek, és e minták 58%-a bizonyult pozitívának. Egyébként a vizsgáltak 29%-ának volt gyomorpanasz. Az is megállapítható volt, hogy a szeropozitivitas és a *H. pylori*-hordozás között gyenge a korreláció, lényegesen gyengébb, mint a kilégtett levegőben mért ureateszt, vagy a gyomorbiopsziás vizsgálat. Hangsúlyozzák azt is a szerzők, hogy nincs határozott összefüggés a *H. pylori* orális jelenléte és a periodontitis között, különösen nincs ilyen a periodontális tasak mélységével kapcsolatban – hiszen több mint 50%-ban a nyelv hátról vett nyálban is jelen volt az ágens.

Végso konklúzióként megállapítják, hogy a *H. pylori* orális hordozása fontos faktora az ágens terjedésének és a közvetítő „eszközök” a kéz ujjai.

[Ref.: Valóban napjainkig vitatott kérdés a *H. pylori* terjedése. Első időkben egyedül igazolt az iatrogén terjedés – gasztroszkóp használatával kapcsolatban leírtak csoportos megbetegedéseket. Inkább logikai alapon a hányadék, mint terjesztő került előtérbe, és csak legújabbban az orális, sőt feko-orális terjedési mód. A közleményben leírt feltűnően magas orális hordozás önmagában is megmagyarázza a fertőzés halmozódását szoros kontaktusban lévő esetében, és bár leírtak ilyen hospitalizáltknál, sőt tenger-alattjárók legénysége körében, mégis csak a családi halmazódás a jellemző.]

E mellett szól egy másik megfigyelés. Ismeretes, hogy a *H. pylori* genomban az egyes gének elhelyezkedése, azaz lokalizációja, sorrendje teljesen szokatlan variabilitást mutat és ezt azzal magyarázzák, hogy az egyes klónok családon belül szóródnak számos generáción keresztül s mintegy független evolúció zajlik le az egyes klónok között.

Gyakorlatilag azonban igen fontos lépése alakulhat ki a prevenciónak, ha további adatok is megerősítik a szájüregben hordozott mikroba döntő transzmissziós jelentőségét.]

Kétyi Iván dr.

A Granada-agarlemez értéke terhes nők vaginalis és rectalis B-csoportú *Streptococcus*-hordozásában. Gil, E. G. és mtsai (Servic Microbiol., Hosp. Vall d'Hebron, Barcelona, Spain): J. Clin. Microbiol., 1999, 37, 2648–2651.

Ismert, hogy a Lancefield B-csoportba tartozó *Streptococcus*ok világszerte a legfontosabb okozói újszülöttek sepsisének és az anyák perinatalis sepsisének. A szerzők a barcelonai régióban 1994 és 1998 között 1000 élveszülésre 1,48-nak találták a *B-Streptococcus*-incidenciát, ez volt az újszülöttkori fertőzések vezető ágense és a mortalitás elérte a 8,7%-ot. Bár a CDC 1996-ban javaslatot tett ezen fertőzések prevenciójára, amelynek értelmében vizsgálni kell a terheseket *B-Streptococcus*-hordozásra a terhesség 35. és 37. hete között és a hordozó terheseket a 37. hét előtt antibiotikum-profilaxisban kell részesíteni – a barcelonai körzetben 103 igazolt perinatalis sepsisben szenvedő asszonynak csak 25%-a került a terhesség alatt vizsgálatra, és csak 10,7%-uk részesült antibiotikus profilaxisban.

A *B-Streptococcus*-hordozás biztos laboratóriumi megállapítására a szerzők az 1992-ben leírt szelektív Granada-táptalajt¹ alkalmazták, mely egy lépésben lehetővé teszi a diagnózist azon az alapon, hogy a B-csoportú

*Streptococcus*ok vörös-arany pigmentet produkálnak a táptalajon. 1996 és 1998 között 702 terhes nőtől vettek rectalis és vaginalis mintákat, és a Granada-táptalaj és más táptalajok (Columbia véres agar és Lim bouillon) felhasználásával összehasonlító vizsgálatokat végeztek. Bár a Granada-táptalaj számszerűen nem múlta felül például a Columbia véres agaron nyert pozitív leletszámot – a jellegzetes pigment egyszerű felismerése révén további vizsgálatokra nem volt szükség és 24 óra múlva eredményt adott. A táptalaj szenzitivitása 88,5–91,1%-ban volt meghatározható. Megerősítik, hogy a hordozás megállapításának optimális ideje a 35. és 37. gestációs hét közötti időszak. Végül a vizsgált terhesek 14,7%-ánál találtak vaginalis és/vagy rectalis kolonizációt, a B-csoportú *Streptococcus*ok hordozását.

[Ref.: Többek véleménye szerint a Lancefield B-csoportba sorolt *Streptococcus*ok – *Streptococcus agalactiae* – a vagina normál flórájához tartoznak, bár ez vitatható, már csak azért is, mert különböző populációkban előfordulási arányuk 4 és 40% között található. Bár felnőttekben is okoz megbetegedést, immunosuppresszáltakban gyakori folyamatokat, de gyakoribb a megbetegedés terhesekben (abortusz, endocarditis), illetve szülést követően: sepsis. Igen gyakori azonban az újszülöttek fertőzése a szülőcsatornán történő áthaladásuk során. Jellemző módon a kis súlyú újszülöttek esetén igen rövid az inkubációs idő – maximum 1–2 nap és sepsis, meningitis, shock alakulhat ki igen magas letalitással. Normál súlyú újszülötteknél valamivel hosszabb az inkubációs idő, amely a szeptikus kórképet megelőzi; jellemzőek a látási, hallási zavarok.]

A terápia, illetve a profilaxis ajánlottan penicillin-aminoglikozid kombináció.]

Kétyi Iván dr.

Az immunizációs törvény alól – valási és filozófiai okokból – történő felmentés egészségügyi következményei. A kanyaró egyéni és szociális kockázata. Salmon, D., Haber, M., Gangarosa, E. J. és mtsai (MPH, Room 580, 624 N. Broadway, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD 21205, USA): JAMA, 1999, 282, 47.

Minden USA állam megköveteli a gyerekek immunizálásának bizonyítását az iskolába való belépéskor. Az immunizálás alóli felmentéseket általában orvosi, vallási vagy filozófiai okokból ajánlják, de az ilyen felmentések egészségügyi következményeinek a dokumentálása igen szegényes. Az immunizálás írásos bizonyítékát a szülők az orvosuktól szerzik be.

A szerzők vizsgálták a kanyaró iránti kockázat mennyiségi adatait mind a felmentettek, mind a vakcináltak között. 1985 és 1992 között összegyűjtötték a kanyaró vizsgálati rendszer helyzetét. A tanulmányi csoport az 5–19 éves korúakra vonatkozott. Matematikai modellt fejlesztettek ki, hogy megvizsgálják a kanyaró szóródását a közösségekben belül mind a felmentettek, mind a vakcináltak között. Az eredmények szerint a felmentettek átlagban 35-ször többen lettek kanyarósak, mint a vakcinált személyek. A relatív kockázat a kor és az évek szerint változó volt a kanyarót illetően. A kanyaró előfordulása a felmentetteknél – összehasonlítva a vakcinált gyerekekkel és felnőttekkel 1985–1992 között – azt mutatta, hogy a kanyaró 1989–1991-ben 1 évvel korábban fertőzte a felmentetteket. Kaliforniában ez a csoport hajlamot mutatott bizonyos földrajzi régiókba tömörülni. Ha a felmentettek száma megkétszereződik, a kanyarófertőzés a nem mentesített személyekben 5,5%-ról 18%-ra, majd 30,8%-ra növekszik.

Az immunizáció a legeredményesebb beavatkozás a legtöbb vakcinációval megelőzhető betegségben az iskolába való belépéskor. Állami törvény biztosítja az immunizálást, de megenged bizonyos felmentést. Például 1998 januárjában minden állam megengedte az orvosi felmentéseket immundeprimált személyeknek, vagy akiknek allergiás reakciójuk volt, illetve akik mérsékelt vagy súlyos betegségben szenvedtek. Az orvosi felmentéseket a szülőknek vagy más hozzátartozóknak kell kérni az orvostól levél formájában. Az USA-ban 48 állam megengedi a vallási felmentést, 15 állam a filozófiai vagy a személyes felmentést. Ezek a felmentések államonként változnak.

A szerzők összehasonlító vizsgálatokat végeztek a felmentettek és a

¹ proteáz pepton 25 g, oldékony keményítő 20 g, morpholinepropanesulfonsav 11 g, Na₂HPO₄ 8,5 g, glükóz 2,5 g, Na-piruvát 1 g, MgSO₄ 0,2 g, metotrexat-Na 6 mg, kristályibolya 0,2 mg, colistin-sulfat 5 mg, metronidazol 10 mg, lósavó 50 ml, agar 10 g, deszt. víz 1000 ml, inkubálás anaerob, leolvásás 24 és 48 óra inkubáció után

vakcinált személyek kanyaró-kockázata szempontjából. Azonosítottak kanyaróeseteket a felmentettek és a vakcinált személyek között, 1985-től 1992-ig. Felhasználták a kanyaró-ellenőrzés vizsgálatát, amely rendszer heti jelentést ad a megerősített kanyaróesetéről, 53 körzetből, 50 államból, New Yorkból, Chicagóból és Kolumbiából.

A szerzők tanulmányaikat iskoláskorú gyerekekre és serdülőkre (5–19 éves korúakra) korlátozták. Összehasonlították a kanyaró relatív kockázatát a felmentett és a vakcinált személyekben, miután meghatározták a felmentettek és a vakcinált személyek számát. A szerzők adatai nem tesznek különbséget a vallási, filozófiai és az orvosi felmentések között.

A kanyaró mennyiségi kockázata közösségekben 2 csoportból állt, iskoláskorú felmentettekből és nem felmentettekből. A felmentettek statisztikailag szignifikánsan emelték a kanyaró kockázatát. 1985–1992 között az 5–19 évesek között a felmentettek 35-ször több kanyarót kaptak, mint a vakcinált személyek. A relatív kockázat nagyban változott a kor és az évek szerint. Négyeszer nagyobbak találták a kanyaró iránti kockázatot a felmentetteknél (5–19 éveseknél) a vakcinált személyekkel összehasonlítva (1992). Összehasonlítva a kanyaró előfordulását az iskoláskorú felmentettek és az iskoláskorú vakcináltak között 1985–1992-ben, a kanyaró 1 évvel korábban jelentkezett a felmentettek között.

A felmentettek feltérképezése elérhető volt Kaliforniában, ahol az iskolai törvény megengedi a szülőknek, hogy válasszanak a személyes felmentés és a vakcináció között. A felmentettek gyakorisága nem egységes az iskolákban.

1995-ben a kaliforniai iskolákban a felmentettek kevesebben voltak, mint a tanulók 1%-a.

A vakcinációval megelőzhető betegségek azt jelentik, hogy gondos egyensúlyra van szükség az egyéni jogok és a közjó között. Minden USA állam megengedett bizonyos fokú felmentést, orvosi, vallási vagy filozófiai okokból.

A közlemény 1. táblázata az 1985–1992 közötti kanyaró-előfordulást tükrözi, illetve a kanyaró relatív kockázatát olyan egyének kö-

zött, akik orvosi, vallási vagy filozófiai okokból felmentettek, összehasonlítva a vakcináltakkal.

Baranyai Elza dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Tudomány és újságcímek – a viták folytatódnak. Jenney, M. E. M. (Llandough Hospital and Community NHS Trust, Penarth CF64 2XX UK) és Gregory, J. W. (University of Wales, College of Medicine, Cardiff CF4 4XN, UK): *Lancet*, 1998, 352, (suppl. IV.) 23.

Mindazok, akik gyermekekkel foglalkoznak, gyakran kötéltáncosként egyensúlyoznak az újságcímek és a bizonyítékokon alapuló medicina között. Nem igazolódott be az a korábbi félelem, hogy az im. K-vitamin-adás újszülötteken leukaemiára való megnövekedett kockázattal jár. Azonban 1998-ban ismét új problémaként vetődött fel, hogy a kanyaró, a mumps és a rubeola elleni oltások autizmusra és gyulladáson alapuló betegségekre jelentenek fokozott kockázatot. Annak ellenére, hogy az oki összefüggést igazoló bizonyítékok hiányoznak, az ilyen felvetések széles körű publicitást kapnak és jelentős félelmet ébreszthetnek.

A gyermekekkel kapcsolatos etikai kérdések aktuálisak jelenleg is. Az 1991-ben kifejlesztett intracytoplasmatic spermium injectáláson (ICSI) alapuló *in vitro* fertilizációs módszer segítséget jelent súlyos férfi infertilitás esetén. Ugyanakkor ez az eljárás félelmet keltett azt illetően, hogy a genetikai eltérések, vagy a módszerrel kapcsolatos komplikációk a utódban esetleg jelentős abnormalitásokat okozhatnak. Újabb publikáltak olyan eredményeket is, melyek ICSI-vel fogant gyermekek gyakran lassúbb fejlődéséről számoltak be, míg mások ezt vitatták. Ezeknek a gyermekeknek prospektív, pontosan monitorozott vizsgálata szükséges, hogy a kérdésben érintettek megalapozott döntésre juthassanak a fogamzás ezen formájának relatív kockázatát illetően.

A kutatások etikáját ismét reflektorfénybe vonta egy olyan vizsgálat, amely azt elemezte, hogy milyen hatással van csecsemőkre a csökkent

oxigénkoncentráció. Céljuk annak modellezése volt, hogy hosszú repülőutak hogyan hajlamossáthatnak hirtelen csecsemőhalálra. Mindez felhívta a figyelmet a kutatások tervezésének fontosságára, beleértve a gyermek biztonságát és hogy jár-e haszonnal számukra a vizsgálat.

1998-ban a kövérség is gyakran szerepelt az újságcímekben. 1997-ben két masszív kövér kisgyermekben kongenitális leptinhiányt írtak le. Ezután tanulmányok sorozata számolt be kövér felnőttek leptin génjének, vagy leptin receptor génjének mutációiról annak vizsgálatára, hogy a genetikai defektusok milyen szerepet játszanak a test zsírsajtjei kontrollálásában. A kóros elhízás mellett ezen felnőtteknek centrális eredetű hypogonadismusuk miatt pubertászavarai is voltak. Emiatt arra a következtetésre jutottak, hogy a leptinnek nemcsak a test zsírtömegének szabályozásában lehet szerepe, hanem fontos faktora lehet a pubertás elindításának és az ezt követő fertilitásnak is. Az az elmélet, hogy kritikus zsírtömeg szükséges a pubertás kezdetéhez, talán nem erőltetett.

Diana walesi hercegnő korábbi csatái testsúlya kontrollálására gyakori újságcím volt. Halála 1997-ben a gyermekek gyászreakciója nem megfelelő megértésére hívta fel a figyelmet. Azokkal a gyermekekkel való foglalkozás, akik maguk néznek szembe a halállal, szintén aktuális kihívás. Felnőttek számára ez a szolgáltatás jól kiépített (*Ref.: Csupán néhány országban megfelelő szinten!*), azonban a betegség végstadiumában lévő és komplex neurodegeneratív betegségben szenvedő gyermekek számára a megfelelő segítség modelljei szükségszerűen különbözőek. Mindkét terület megérdemli az otthoni környezet, a kórházi, szükségszerűen gyermekközpontú ápolás, megfelelő tüneti kezelés és családi támogatás arányos együttműködésének a kutatását. Az itt reflektorfénybe került kérdések jelzik, hogy bár nem megfelelő médiacímek jelenhetnek meg tudományos közlemények után, arra mégis jók lehetnek, hogy felhívják a figyelmet a klinikum azon területeire, melyek további kutatásokat és fejlesztést igényelnek.

Endreffy Emőke dr.

Neurológia

A Rasmussen-encephalitis terápiája. Wiendl, H., Neuhaus, O., Stefan, O. (Max-Planck-Inst. für Neurobiologie, Abt. Neuroimmunologie, Martinsried; Zentrum Epilepsie Erlangen, Neurologische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 937.

Az 1958-ban először publikált krónikus encephalitis szindróma epilepsziával (Rasmussen-encephalitis, RE) progrediáló, nehezen kezelhető betegség, főleg gyermekkorban fordul elő fokális rohamokkal, demenciális leépüléssel, kortikális gyulladással, kórszövetekkel együtt.

Az RE tulajdonképpen autoimmun reakció glutamát-receptorok elleni antitestekkel (GluR3-antitest). Az immunorientált terápia következtében a legtöbb beteg panaszai enyhültek, jóllehet csak kevés esetben értek el komplett remissziót. Végső terápiás lehetőség a funkcionális hemisphaerectomia.

A szokványos terápia gyakorlatilag eredménytelen. A klasszikus és újabb antiepilepsziás szerek akár kombinatív formában sem képesek a status epilepticus áttörésére, ennek ellenére nélkülözhetetlenek. A rohamok átmenetileg megszüntethetők parciális cortectomiával, de ennek ellenére rövid idő múlva az érintett agyfélteke egyéb területeire áttérjedve ismétlődnek. A legutolsó lehetőség a funkcionális hemisphaerectomia.

A RE-ben potenciális szerepe van az autoagresszív B- és T-sejteknek, aminek következtében az autoagresszív immunkomponensek elleni specifikus terápia volt az elérendő cél (humán iv. immunglobulinok, plazmaferézis, iv. kortikoszteroidok + iv. immunglobulinok, immunadszorpció). Az immunglobulinok a humorális és cellularis sejtválaszt modulálják; mindaddig a legnagyobb nyílt vizsgálatban átmeneti, mérsékelt hatást értek el gamma-globulinnal és kortikoszteroidokkal. A mindössze 17 beteg közül rövid időre 10-ben szüntek meg a rohamok a hemiparetikus tünetek kismértékű javulásával. Mind-ebből a gyógyszerek effektusa nem volt megállapítható, annak ellenére, hogy egyes szerzők az életminőség javulását észlelték.

Másik javaslat az iniciális iv. IG-terápia (0,4 g/kg naponta, három napon keresztül) majd fenntartó kezelés. Negatív effektus esetében iv. methylprednisonon javasolt, amit 2 mg/kg per os adásával hónapokig folytatnak. Tartós immunglobulin-terápia eredményei nem egyértelműek, ha hónapok múlva eredménytelen, nem érdemes folytatni. Plazmaferézis különösen azokban a 6–15 éves gyermekekben volt hatásos, akikben GluR3-ellenanyagokat tudtak kimutatni, jóllehet az eredmény nem volt tartós, sőt egyes betegeknek rosszabbodott az állapota. Két évet meghaladó pozitív effektust tapasztaltak tartós IgG-immunadszorpcióval (A-fehérje-immunadszorpció: PAI), az állapot javulásával együtt a GluR3-antitest-titer is csökkent, ha pedig emelkedett, a klinikai tünetek is rosszabbodtak. Cyclophosphamidnak nem volt hatása az ellenanyag-titerre. A plazmaferézis és az immunadszorpció hatékony, de nem veszélytelen eljárás a keringő antitestek eltávolításában, bizonyos esetekben hatásos, másokban viszont eredménytelen, csak nagyobb számú beteg kezelésében lehet róla egyöntetű véleményt mondani.

Gancyclovir esetében hasonló eredményeket kaptak, hiszen itt is megfigyeltek komplett neurológiai remissziót és a tünetek javulását. Herpeszvírusok szerepe a patogenezisben (immunválasz kiváltása) a betegek egy részében igazolódott, amikor gancyclovirt feltétlenül kell adni.

Amennyiben a gyógyszeres terápia eredménytelen vagy mérsékelt hatású, idegsebészeti beavatkozásra van szükség, elsősorban gyermekkorban, hiszen az agyvelő a finom motorika zavarát is képes kompenzálni.

Bán András dr.

Hypophysis macroadenomában szenvedő beteg fejfájásának drámai oldódása sumatriptan hatására. Shah, A. K., Freij, W., (Dept. of Neurol., The Detroit Med. Center, Wayne State Univ., 6E, UHC, 4201 St. Antoine, Detroit, MI 48201, USA): Headache, 1999, 39, 443–445.

A szerzők igen érdekes kazuisztikát ismertetnek részletesen. A 38 éves jobbkezes asszonynak hirtelen lépett

fel televízió nézése közben igen erős pulzáló fejfájása és kettős látása. A fejfájás bifrontális lokalizációjú volt, előtte testváltoztatás nem volt, photophobia és nausea kísérte s néhány óras csökkenés után a fejfájás megmaradt. A panaszok perzisztálása miatt 4 nap múlva részletes vizsgálatra került sor. Az asszonynak korábban nem volt fejfájásos panasz, nőgyógyászatiilag semmiféle kóros jelenségről nem számolt be. A külső vizsgálattal eltérés nem volt kimutatható, az ideggyógyászati leletek közül a jobboldali *nervus abducens* bénulása tűnt fel. Szemészeti, szemfenéki eltérést nem találtak. Az első részletes vizsgálat után a beteg 6 mg sumatriptant kapott subcutan injekció formájában. A sumatriptan az 5-hidroxi-triptamin receptorok szelektív stimulálója és mint ilyen, migrénelles szerként van forgalomban. A szer beadása után a fejfájás teljesen megszűnt.

A további vizsgálatok (kémiai, liquor) sem mutattak eltérést, a hormonvizsgálatok közül viszont a szirom prolaktinszintje volt közel négyszeresen emelkedett. Az elvégzett CT, illetve MRI scan derítette ki, hogy a betegnek jókora hypophysis tumora van, amelyik suprasellarisan növekedve érintette a jobb oldali sinus cavernosus tájékot is. Egyik képalkotó módszer sem mutatott vérzésre utaló jelet.

A diagnózis biztosítása után transphenoidalis behatolású műtéttel az adenomát eltávolították, ez chromophob típusú daganatnak bizonyult.

Az esetnek többféle érdekessége van, ezért látták a szerzők betegük kórtörténetét közlésre alkalmasnak. Szokatlan hypophysistumorok esetében, hogy csak izolált *nervus abducens* bénulás legyen az egyetlen jel, másrészt a sumatriptanra bekövetkező teljes fejfájásoldódás is félrevezethette volna a vizsgálókat, ha megelégszenek a hirtelen fellépő és kínzó fejfájás megszűntével és nem veszik igénybe a diagnózis teljes tisztázására a képalkotó módszereket.

Iványi János dr.

Az ANCA-vasculitisek szerológiai szövődményei. Arbusow, V., Samtleben, W. (Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maxi-

milian Universitat München, Marchionini strae 15, D-81366 München, Németország): Dtsche. Med. Wschr., 1999, 124, 835–841.

Mint valamennyi gyulladásos érbe-
tegsegre, a ritka primer szisztemas
vasculitisekre is jellemző, hogy – ku-
lönösen a betegség kezdetén – nincse-
nek specifikus jelek. Változatos peri-
ferias és központi idegrendszeri tun-
etek jelentkeznek, amelyek eredete
nem világos, a progresszv betegség
ugyanakkor gyors felismerést és be-
avatkozást tenne szükségessé. Az anti-
cytoplasmaticus antitestek (ANCA)
megismerése és meghatározása ré-
vén lehetségessé vált egy vasculitis-
alcsoport – ANCA-vasculitisek – azo-
nositasa, jobb megismerése s ezzel a
hatékony kezelés feletelei is javultak.

A Chapel–Hill-féle beosztás sze-
rint ma a Wegener-granulomato-
sist, a mikroszkópos polyangitist és
a Churg–Strauss-szindrómát sorolják
az ANCA-vasculitisek közé. Ezeket
„immunszegeny” vasculitiseknek is
nevezik, mert hagymanys immun-
ológiai vizsgálatokkal a diagnózis
nem tisztázható.

A granulomás szöveti elváltozások
és a vasa nervorum gyulladása ko-
vetkeztében gyakori az idegek és a
neuromuscularis rendszer karoso-
dása: alagút szindrómák (beleértve az
agyidegek nyomási bántalmait is),
szimmetrikus polyneuropathia, ple-
xus-, radicularis laesiók, myopathiás
jegyek. Ritkábban a spinalis vagy
cerebralis tünetek. Előfordulhat hir-
telen teljesitmenycsokkenes, fejfájás,
koncentrációs zavar és a súlyosabb
betegsegkepeknel ebersegcsokkenes
egesen a comaig, máskor organikus
személyiségváltozás vagy akut psi-
chotikus kepek, ismét máskor epilep-
szias rosszullétek. Az érintett ereknek
megfelelően bármely lokalizációjú,
méretű ischaemiás infarctus kialakul-
hat a megfelelő kiesési szindrómával.

Diagnózis: Vasculitis klinikai gya-
nuja esetén részletes laborvizsga-
lati sor, szűrés indokolt. Az altal-
nos gyulladásos paraméterek mellett
vizsgálni kell az autoimmun folya-
matra jellemző szerológiai és immu-
ológiai jellemzoeket. Aktív vasculitis-
nél leukocytosis, thrombocytosis
és – az SLE kivételével – jelentős akut-
fázis reakció áll fenn. Az immu-
komplexek jelenléte (komplementko-
tés pozitivitása) allergiás vasculitisre

vagy SLE-re utal. Antinukleáris anti-
testek (ANA) collagenosokban vagy
egyéb, „reumás” megbetegedésekben
vannak jelen. A neutrofil granulo-
cytak kulonbozo antigenjei (cyto-
plasmaticus, perinuclearis, kevert)
elleni antitestek (ANCA) megoszla-
sa, gyakorisága megkulonbozteti az
egyes nekrotizalo ANCA-vasculitise-
ket. Wegener-granulomatosisban pél-
dául jellemző a cytoplasmaticus an-
titestek proteináz-3 altípusa, míg
Churg–Strauss-szindrómában a peri-
nuclearis ANCA mieloperoxidáz alti-
pusa fordul elő. Az ún. xANCA elő-
fordulása colitis ulcerosában, Crohn-
betegségben, primer szklerotizalo
cholangitisben jellemző, ez antitest-
csoport az ANCA-vasculitisekben
nem található meg. Aktív vasculitis-
ben gyakori, de nem specifikus a
gyulladásos lympho- vagy monocytás
(időnként fehberjeemelkedessel is
járó liquorelteres.

Az ANCA-vasculitisek inkább a
distalis ereket érintik, az angiográfia
ezért kevesse informatív. A közepes
és nagyereken aspecifikus jelenségek
– kaliberingadozasok, stenosisok,
aneurysmák – találhatók. Az MR
ugyan alkalmas az intravasalis áram-
lási viszonyok, az erarchitektura ábrá-
zolasara, érzékenysége azonban ép-
pen a kiserek vonatkozásában színtén
elégtelen. Alkalmas az oedemák, szó-
veti elhalások kimutatására, CT-vel
pedig a vérzések, a sinusok granulo-
matosus elváltozásai és a koponya-
bázis csontdestrukcioi mutathatók ki
jobban. A diagnózis gyors felallita-
sához szükség van a rendelkezésre
álló viszonylag gazdag neuroradiolo-
giai eszköztár együttes alkalmazá-
sára.

Jellemzőek az EMG- ENG-eltere-
sek. Elsősorban Wegener-granuloma-
tosisban, granulomás szöveti elval-
tozások következtében idegkárosodás
alakulhat ki. Jellemző az axonalis neu-
rogen laesio, vagy a neurogén-miogén
jegyek együttes jelenléte.

A viszonylag megterhelő szöveti
biopszianak csak klinikailag érintett
szervekből van értelme. Wegener-gra-
nulomatosisban és Churg–Strauss-
szindrómában a hugyutakbol vagy a
tüdőből érdemes mintát venni. A vese
jellemző érintettsége miatt Wegener-
granulomatosisban és mikroszkópos
polyangitisben a vesebiopszia alta-
lában elkerülhetetlen. Hisztológiai-
lag jellemző az „immunszegeny” fokális

vagy szegmentális (csak egyes glo-
merulusokat vagy glomerulusorokat
érintő) nekrotizalo glomerulonephri-
tis. A vasculitis okozta polyneuro-
pathia vagy myopathia bizonyitasa-
ra ideg- vagy izombiopsziara lehet
szükség – az izombiopszia altalban
informatívabb. Agybiopszia ritkán
indikált. Meningealis kontrasztál-
mozasnál meninxbiopszia adhat ut-
mutatast.

A neutrofil granulocyták cytoplas-
maticus antigenjei elleni antitestek
(ANCA). Az ANCA-antitestek hete-
rogen csoportját cirkulalo, a neutrofil
granulocyták azurofil granulainak
részei – főként szerinproteázok – el-
leni antitestek alkotják. Indirekt im-
munfluoreszcenciaval és ELISA-tech-
nikaval mutathatók ki.

Immunfluoreszcenciaval kimutat-
ható egy diffúz, szemcsés, a sejt-
ben részben centralisan halmozódó
ANCA-diffúz, cytoplasmaticus ANCA
(cANCA); valamint egy perinuk-
learis, részben nuklearisan is jelen
lévő pANCA.

Az egyes immunfluoreszcencia-
minták kulonbozo celantigeneket je-
leznek, amelyek ELISA-technikával
azonosithatok és kvantifikálhatók.
A cANCA főként a proteináz-3 ellen,
a pANCA a mieloperoxidáz ellen irá-
nyul. A sem a cANCA, sem a pANCA
kritériumait nem teljesitő ANCA az
xANCA, amely krónikus gyulladás
bélbetegségekben van jelen. Ritka
az alpozitiv ANCA-lelet külön-
bozo fertőzésekben (pneumoniák,
HIV-infekció- vagy tumoros folya-
matokban (bronchuscarcinoma, non-
Hodgkin-lymphoma). Láttuk, hogy
bizonyos korlátok között az immu-
fluoreszcens módszerrel nyert ANCA-
minta differencialdiagnozist nyujthat:
Wegener-granulomatosis: cANCA, mik-
roszkopos polyangitis; pANCA. Fon-
tos adat, hogy az ANCA-titer a beteg-
ség aktivitásával korrelál, így a kvan-
titativ ANCA-követés a terápia jó
kontrollját adhatja, vagy recidivara
hivhatja fel a figyelmet. A kozpon-
ti idegrendszer részvételével zajló
Wegener-granulomatosisban a liquor
cANCA-titer jobban korrelál a beteg-
ség aktivitásával, mint a serumtiter.
A vasculitises endothelkarosodasban
az ANCA okozta neutrophyl granulo-
cyta aktivalodasnak lehet szerepe.
Ennek mediátorai az azurofil szem-
csek enzimei, cytokinek és oxigén-
szabadgyökök. A gyulladáskeltő cy-

tokinek, például a TNF α , a granulocyták aktiválódását okozhatják. Ekkor az intracelluláris enzimek áthelyeződnek a sejtfelszínre így ott antigén-antitest kötődés jöhet létre. Az ANCA és a céltantigén kapcsolódása a sejtragulomok eltűnéséhez és endotheltoxikus anyagok felszabadulásához vezet. Ha ez a folyamat a granulocyták belsejében és felszínükön végbemegy, az ún. adhéziós molekulák (például ICAM-1) révén a granulocyták az érfalhoz tapadnak, ezzel az endothelkárosítás térbeli feltevéle is létrejön.

Wegener-granulomatosis. Nekrotizáló vasculitis, amelyre jellemző a felső és alsó légutak, valamint a vese granulomaképződése. Kórszövettanilag az arteriolák és venulák nekrotizáló granulomáiról és/vagy nekrotizáló gyulladásáról van szó. A betegség incidenciája 1/100 000, az átlagos életkor 45 év, a nők aránya 36,5%. Az ANCA-meghatározás jelentőségének ismerete óta a klasszikus urogenitalis-, vese-, tüdő-érintettség triász nem feltétele a diagnózisnak, ehelyett változatosabb tüneti spektrum vált diagnosztikusan elfogadottá. Az esetek többségében elhúzódó felső légúti hurut a bevezető tünet, amely változó idő alatt fejlődik szisztémás megbetegedéssé. A generalizált szakaszban a légutak mellett gyakori az ízületek és az izomzat, a szem és a bőr részvétele. A kezeletlen pulmorenalis szindróma (alveoláris haemorrhagia szindróma előremenő veseelégtelenséggel) halálos kimenetelű lehet, ezért jelentős a korai diagnózis. A nasopharynx első biopsziája kb. 30%-ban ad útmutatást, gyakran ismétlésre van szükség. A nyílt tüdőbiopszia diagnosztikus értéke a legnagyobb. Az esetek több mint 90%-ában pozitív a cANCA a proteáz-3 céltantigénnel; az ANCA-szenzitivitás a betegség aktivitásával és anatómiai lokalizációjával korrelál (például ha csak a tüdő vagy a húgyutak érintettek, a cANCA-pozitivitás 50%-os, társuló vesemanifestáció esetén 60–100%-os). A cANCA-teszt specificitása 98%-os. A cANCA-teszt magas specificitása és szenzitivitása ellenére a Wegener-granulomatosis diagnózisa a klinikai, morfológiai, immunológiai adatok együttes figyelembevételével jöhet létre.

Wegener-granulomatosisban a neurológiai szövödmények gyakorisága

22–54%. Már a korai betegség-szakaszban perifériás idegkárosodás tünetei jelentkeznek. A központi idegrendszeri tünetek késői szövödménynek számítanak. Előfordulnak agyidegtünetek a koponyaalapot vagy a nasopharynxot destruáló csontfolyamat következtében. Egy tanulmány szerint a betegek 34%-ában érintett az idegrendszer, 7%-ban a központi idegrendszer cerebrovasculáris tünetekkel vagy epilepsziás roszullétekkel. Megnő az agyvérzés veszélye, a venulák vasculitise pedig sinus thrombosishoz vezethet. Az angiográfia rendszerint nem ad útmutatást, MR parenchymás károsodást és a meninxek kontraszthalmozását mutathatja.

Az immunszuppresszív kezelés bevezetése előtt az 5 éves túlélés csak 13% volt. Szteroidok bevezetése mellett ez a szám 40%-ra, a cytosztatikumok, mindenekelőtt a cyclophosphamid adása mellett 70–80%-ra nőtt.

Churg–Strauss-szindróma. Prevalenciája 1–2/10 000, átlagos életkor 50 év, enyhe férfi túlsúly jellemzi. Gyakran sok éves exogén allergiás asztma szerepel az előtörténetben. A kis és közepes nagyságú erek érintettek. Hisztopatológiai kritérium: nekrotizáló vasculitis, eosinophyl granulocytás és extravascularis granulomás szöveti infiltrátumok.

Klinikailag három betegségfázis különböztethető meg:

1. prodromális szakasz rhinitis allergiával és allergiás asztmával;

2. eosinophyl szakasz – eosinophylia a vérben és eosinophyl szöveti infiltrátumok, amelyek éveken át recidiválnak. A szérum-IgE emelkedett lehet;

3. vasculitises szakasz.

ANCA kb. az esetek 40%-ában, főként a granulomás stádiumban mutatható ki. A cANCA proteáz-3 elleni altípusa vagy – a pANCA mieloperoxidáz altípusa van jelen. Az ANCA-konstelláció időnként mind Wegener-granulomatosisnak, Churg–Strauss-szindrómának vagy panarteriitis nodosának megfelelhet, ekkor angiitis-overlap szindrómáról beszélünk.

Az idegrendszer érintettségét 34–75%-ra teszik. Az alagútszindrómák vagy a szimmetrikus, distalis túlsúlyú polyneuropathiák annyira gyakoriak, hogy az American College of Rheumatology ezeket diagnosztikus kri-

tériumnak tekinti. Agyi infarktuskok csak kb. 6%-ban fordulnak elő. A betegségben leírtak még optikus neuropathiát, trigeminus neuralgiát és gyöki szindrómákat.

A kimenetelt időnként cardialis érintettség, kiterjedt myocardialis infarctus döntötte el. Kombinált immunszuppresszív kezelés mellett az 5 éves túlélési idő 50–75%.

Mikroszkópos polyangitis. Már 1923-ban leírták ezt a különös, főként a mikroszkópos méretű arteriolákat, kapillárisokat, venulákat érintő panarteriitis nodosa alcsoportot. Klinikailag előtérben áll a vesekárosodás haematuriával, proteinuriával, cylindruriával és veseelégtelenséggel, amely gyorsan romlik. Szövettanilag fokális és szegmentális glomerulonephritisről van szó, esetleg ízületi fájdalmakkal, myalgiaival, bőrvasculitissel (purpura). A Wegener-granulomatosishoz hasonlóan előfordulhat lethális kimenetelű pulmorenalis szindróma. A klinikailag és szövettanilag nehezen behatárolható tünetegyüttes betegségégyeséggé válását (az 1992-es Chapel-Hill-Consensus-Conference állásfoglalása szerint) a pANCA mieloperoxidáz típusának 90%-os jelenléte tette lehetővé.

Kezelés. Az ANCA-vasculitisek kombinált szteroid-cytostaticus kezelése a prognózist jelentősen javította. A bevezető kezelés utáni fenntartó kezelés mellékhatásai – fertőzések, gyomorfekély, neoplasmák kialakulásának veszélye – és a recidívák lehetősége miatt célszerű, hogy a betegek követését, gondozását e téren tapasztalt centrumokban végezzék.

A legelfogadottabb kezelési séma: cyclophosphamid napi 2 mg/kg per os + prednisolon 1 mg/kg naponta, 1 hónapon át, majd fokozatos átállítás az alternáló adásra és a dózis csökkentése a „Cushing-küszöb”-ig 3 hónap múlva. A cyclophosphamidot legalább a teljes remisszió elérése után 1 éven át adják.

Használatos a vénás cyclophosphamid-lökésterápia is (750–1000 mg/m² testfelület iv., négyhetente, hat hónapon át), e kezelés mellett a recidívák gyakoribbak és a ritka nagy dózisok adása a kialakuló leukopeniához való alkalmazkodást nem teszi lehetővé. Terápiarezisztens esetekben methotrexat néha hasznos lehet. Wegener-granulomatosisban fenntartó kezelésre használják az ismeretlen

mechanizmussal ható Cotrimoxazol is, amely mellett a leukopenia és a kreatininemelkedés gyakori, a betegség recidívája sem ritka.

Szűcs Anna dr.

Dermatológia

A bőr és a lábujjkörmök gombás fertőzéseinek helyi kezelésére szolgáló szerek szisztematikus áttekintése. Hart, R. és mtsai (Faculty of Community Health Sciences univ. of Wales; Dept. of Health Sciences Univ. of York): *BMJ*, 1999, 319, 79.

A szerzők áttekintik és speciális szempontok szerint összegzik a bőr, valamint a lábujjkörmök dermatofita-fertőzéseinek helyi kezelésével kapcsolatos randomizált, kontrollált vizsgálatokat, amelyek alapján felbecsülhető a kezelések költsége és hatékonysága. Nyilvános adatbázisok végigkutatását (Medline, Embase, Healthstar stb.) és az ezekben nem szereplő folyóiratok „manuális” átvizsgálását követően minden, a bőr és a lábujjkörmök gombás fertőzésével kapcsolatban végzett randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit kiűjtötték.

Az adatokat saját kritériumrendszer alapján dolgozták fel és statisztikai számításokat végeztek a gyógyulási arány, valamint az eredménytelen kezelés kockázatának kiszámításához. Mindezek mellett, az adatokhoz kapcsolódóan részletes költségelemzés történt. A bőr fertőzéseivel kapcsolatban összesen 77 vizsgálat adatait, a körmögombás fertőzéssel kapcsolatosan pedig 2 tanulmány eredményeit dolgozták fel. Dermatomycosisok esetében a kórokozó egy vizsgálat kivételével dermatofita volt (többségében *Trichophyton rubrum*). Placebokontrollos vizsgálatokban a kezelés eredménytelenségének relatív kockázata allilaminoknál alacsonyabb volt, mint az azol-vegyületek esetében.

Azokban a tanulmányokban, amelyekben a két vegyületcsoport képviselőit egymással hasonlították össze, szintén az allilaminok bizonyultak jobbnak a kezelés eredménytelenségének kockázata szempontjából. A tolnaftat alkalmazásakor ez a mutató alacsonyabb volt a cotri-

mazol esetében kalkulált értéknel. A ciclopirox-olamin, az undecilénsav, valamint utóbbi cink sója ebből a szempontból jobbnak bizonyult, mint a cotrimazol. A körmök gombás fertőzéseinél az amorolfintartalmú körömlakk a kezelt betegek 90%-ánál gyógyuláshoz vezetett 6 hét után. Ez lényegesen jobb érték, mint a cotrimazol-olddal kezelt betegek adataiból számított eredmény. A költség-hatékonyság elemzésekor figyelembe kellett venni, hogy az azolvegyületek és az undecilénsav recept nélkül is megvásárolhatóak, így az orvosi vizsgálat nem növeli a kezelés költségét. Ezért a szerzők véleménye az, hogy a kezelést az olcsóbb azolvegyületekkel célszerű kezdeni, és hatástalanság esetén célszerű allilamin-származékkal folytatni a gyógyítást. A körmök gombás fertőzéseinek helyi kezeléséről kevés adat áll rendelkezésre, így következtetések is nehezen vonhatóak le.

Sebők Béla dr.

Gyermekkori haemangiómák. Drolet, B. A.¹, Esterly, N. B.¹, Frieden, I. J.² (Departments of Dermatology and Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee¹; Departments of Dermatology and Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco², USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 173–181.

Annak ellenére, hogy az első életévben a leggyakrabban előforduló lágyrésztumor a haemangioma, sem patogeneze, sem diagnózisa, sem kezelése nem egyértelmű. Az egy év alatti életkorban átlag 5–10%-os gyakoriságú, lányokban háromszor gyakrabban előforduló, koraszülöttekben és amniocentesisen átesett anyák magzatjaiban is átlagosnál magasabb gyakoriságú. A hibás angiogenesisből alakuló tumor osztályozását *Mulliken* és *Glovacki* végezte el.

A vascularis tumorokon belül megkülönböztetünk haemangiopericytomákat, pyogen granulomát, köteges angiomát és kaposiform haemangi endotheliomát. A vasculogenesis kiindulópontja az endotheliasis sejt, mely sejtproliferációt okozó anyagok – például bázikus fibroblast növekedési faktor, vascularis endothel növekedési faktor, urokináz IV. típusú

collagenese – hatására kis kapillaris hálózatok kialakítására képes. A magzatban a 8–10. gesztációs héten alakulnak ki azok az érképződési zavarok, melyek a későbbi haemangiómák megjelenéséért felelősek. A tumorok közül csak a haemangiómára jellemző szekvenciális fejlődés – aktív proliferáció után spontán visszafejlődés – ismertségének ellenére nincsenek megbízható adatok arra, hogy adott egyénben milyen hosszú lesz a növekedés és a visszavonulás fázisa. A haemangiómák 55%-a már születéskor látható, további részük csak az első hetekben alakul ki. Klinikai megjelenése igen heterogén, a kizárólag felszínes, halvány teleangiectasiát tartalmazó szoliter maculától, a sötétvörös, meleg, mélybe hatoló többszörös növedékig. Családi halmozódástól az autoszomális domináns öröklési formáig többféle öröklési módját figyelték meg. Diagnózisában elégséges lehet a gondos megtekintés és szükség lehet a modern képalkotó eljárásokra is. Különösen a veleszületett, csak visceralis formájú, és a máj szoliter elváltozása okozhat diagnosztikus nehézséget.

Elsődleges az adott terület Dopp-leres ultrahangvizsgálata. Kontrasztanyag CT- és MR-vizsgálat szükséges nagy tápláló érrel bíró, mélyen elhelyezkedő homogén massa esetén. Arcon elhelyezkedő nagy, vagy többszörös haemangioma gyakran társul visceralis formával. Az arc és a nyak haemangiómája gyakran társul egyéb anomáliával. A PHACES-szindróma (posterior fossa malformáció, haemangioma a cervicofacialis régióban, arteria-eltérések, szívfejlődési rendellenesség, szemfejlődési rendellenesség, sternalis és abdominalis cleft) a 8–10. gesztációs héten bekövetkező jellegzetes tünetegyüttes, kilencszer gyakoribb lányoknál. Az ágyéki, keresztcsonti középvonalas, általában felszínes haemangioma gyakran társul gerinc, anorectalis vagy urogenitalis fejlődési rendellenességgel.

A haemangioma életet veszélyeztető szövödményei adódhatnak a haemangioma ulcerációjából, Kasabach-Merrit megjelenési forma esetén a kialakuló anaemiából, thrombocyta- és coagulopathiából és számos esetben abból, hogy a haemangioma elhelyezkedése vitális funkciókat tesz lehetetlenné. Okozhat légzési

zavart, retrobulbaris elhelyezkedés esetén vakságot, fülben lévő haemangioma süketiséget, beszédfejlődési elmaradást, ismétlődő otitist, koponyán belüli elhelyezkedésnél bármilyen beidegzési zavart, koponyaúri nyomásfokozódást.

Kezelése életet veszélyeztető esetben sürgős, a választható módszerek száma nő, de biztos megoldás mind ez ideig nem ismert. A korábban szokásos agresszív besugárzási terápia, radikális sebészi eltávolítás nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. A lehetséges kezelés kiválasztásakor mérlegelendő a haemangioma elhelyezkedése, kiterjedése, a haemangioma növekedési fázisa, a gyermek életkora, a kezelés várható mellékhatásai. Megkísérélhető lokális vagy szisztémás szteroidadás, bár pontos hatásmechanizmusa a betegségben nem ismert. 2–3 mg/kg prednisolon vagy prednison jön szóba néhány hetestől több hónapig tartó alkalmazásban, a szteroidterápia valamennyi jól ismert mellékhatásának veszélyével.

A rekombináns interferon- α az angiogenesis inhibitora, így mind az α -2a, mind α -2b interferont megkísérelték a gyógyításban alkalmazni. Mellékhatásaként neutropenia, irritabilitás, májenzim-eltérés, spasztikus diplegia fellépésével kell számolni. A felszínes haemangiómák kezelése villanó lámpával pumpált pulzatív lézerrel, mélyebb elváltozás folyamatos hullámú lézerrel kísérhető meg. A subglotticus régió haemangiómái carbon-dioxid lézerrel gyógyíthatók, ennek használatával a legkisebb a gégestenosis kialakulásának veszélye.

Dél-Amerikában és Európában elterjedt a krioterápia alkalmazása és történtek kísérletek a haemangioma tápláló érének embolizációjára. Idősebb gyermeknél, regressziós fázisú haemangioma esetén sebészeti megoldás is szóba jöhet. Különösen nagy kiterjedésű, arcon lévő haemangioma esetén szükséges a szülők aktív pszichés támogatása és a regresszió lehetőségének ismételt ismertetése.

Mindenképpen egyénre szabott, gondosan mérlegelt terápia és a beteg hosszú távú megfigyelése szükséges.

Tomsits Erika dr.

A Stevens–Johnson-szindróma és a toxikus epidermalis necrolysis kockázata antiepileptikus kezelés első heteiben: esettanulmány. Rzany, B. és mtsai (Dept. Derm. Fakultät Mannheim der Univ. Heidelberg): Lancet, 1999, 353, 2190–2194.

A gyógyszerek által kiváltott legsúlyosabb betegségek közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma (SJS), valamint a toxicus epidermalis necrolysis (TEN). Mindkét megbetegedésre jellemző a magas láz, elesettség, gyorsan kialakuló hólyagos tünetek, amelyek a bőrt és a nyálkahártyákat egyaránt érintik. A megbetegedések évenkénti becsült gyakorisága $1,2 \times 10^6$ lakos. A korábban megjelent közlemények az antiepileptikumok kiemelkedő szerepét mutatták az előbb említett megbetegedések kiváltásában, de az eddig közölt kis esetszám miatt a valódi rizikót nem lehetett megítélni.

A szerzők eset-kontrollvizsgálatot végeztek az antiepileptikumok SJS és TEN kiváltásában betöltött szerepének tisztázására. A vizsgálat 1989–1995 között, Franciaországban, Németországban, Portugáliában és Olaszországban zajlott. Esetenként olyan SJS- és TEN-ben szenvedő betegeket vontak be a vizsgálatba, akiknek betegsége intézményen kívül kezdődött, kontrollként más súlyos, gyógyszerallergiával nem összefüggő betegségben szenvedő, intézményben felvett beteg szolgált. Összesen 352 eset és 1579 kontrollbeteg vizsgáltak és analizáltak. Az eseteknél a diangózis megoszlása 136 SJS és 216 TEN volt. 57% volt nő. Kor szerinti megoszlásban 13% 0–24, 31% 25–49 év közötti volt, a vizsgált esetek 16%-a meghalt. Az esetek 20,7%-a, a kontrollok 10,2%-a részesült antiepileptikus kezelésben. Az antiepileptikumot szedők között 59% SJS és 41% TEN volt a diagnózis. A nők aránya 22%, 11% volt a halálozás.

Az antiepileptikumok a gyakorisági sorrend szerint: phenobarbital 10,2%, phenytoin 4%, carbamazepin 6%, valporicsav 3,7%, lamotrigin 0,9%. Az egyes antiepileptikumok egyvariációs relatív rizikója SJS/TEN kiváltásában 8 hét vagy annál rövidebb kezelés során 57 (95% CI 16–360), multivariáns rizikó 59 (12–302), phenobarbitalnál, phenytoin esetében 91 (26– ∞), 120 (31– ∞), carba-

mazepinnél és 25 (5–6 ∞) lamotriginnél. A valporicsav vizsgálati eredménye 4 eseten alapul, a többieknél mindenhol kombinált kezelés volt. A 8 hétnél hosszabb kezelés rizikója: egyvariációs 6,2 (2,4–17) multivariációs 2,1 (0,5–9,3) phenobarbitalnál, 1,2 (0–5,4) phenytoinnál, 0,4 (0,002–2,1) carbamazepinnél és 7,0 (2,4–21) multivariáns rizikó 2,0 (0,3–15) valporicsav esetében.

A betegség előfordulásának gyakorisága nagyobb volt a kezelés megkezdése utáni első nyolc héten belül. Egyéb körülmények, mint szteroidszedés, radioterápia, alkoholizmus és a testsúly nem befolyásolja a relatív rizikót.

A szerzők jelen munkája megerősíti a phenytoin, carbamazepin, a phenobarbital jelentőségét a SJS és TEN kialakulásában. A valporicsav okozta tünetek más társuló kezeléssel hozhatók összefüggésbe. A lamotrigin potenciális szer a súlyos bőrtünetek kialakulása szempontjából. A rizikó nagyobb a kezelés kezdetekor és az első 8 héten belül. Az ezen időn túl szedett gyógyszerek nem emelik az előfordulás gyakoriságát.

Battyáni Zita dr.

Allergológia

A fűpollen-immunterápia tartós hatékonysága. Durham, S. R. és mtsai (Nat. Heart and Lung Inst., London): N. Engl. J. Med., 1999, 345, 468.

Egy WHO ajánlás (Allergy 1998, 44, Suppl. 1–44.) a kiválasztott betegek számára hasznosnak ítéli meg az immunterápiát, de vajon tartós-e a hatása?

1989-től egy csoport szénanáthás s néhányuk emellett enyhe szezonális asthmás beteg folyamatosan, havonta egyszer kapta a 10 ezer biológiai egyseget tartalmazó Alutard SQ injekciót (a pollenszezonban csak 4000-et egy éven át, a másik csoport az oldószert tartalmazó placeboinjekciót. A kísérletbe toborzás a médián keresztül történt, a pollenallergia kritériuma az 5 mm-nél nagyobb bőrvörösség volt a kakukkfűpollen iránt. A 37 betegből, akik az egyéves kettős vak, placebo-kontrollált kezelési szakaszt teljesítették, a placebo-t kaptak egy 6–8 hetes immunkezelésen vettek részt, és ösz-

szesen 32 beteg 3–4 éven át folyamatos immunkezelésben részesült.

Az értékelési kritériumok a következők voltak: a tünetek értékelése 0–3 fokú skálán, a Prick-próba során az azonnali (15 perces) válasz és intracutan teszttel a késői (24 órás) válasz nagysága, a kötőhártyára cseppentett antigénre adott válasz 10 percnél nagyobb növekvő koncentráció alkalmazásával és az intradermalis injekció helyének bőrbioopsziája.

A három csoport: a megszakított kezelés (1 éves immunterápia), a folyamatos kezelés (3–4 évig) és az immunkezelésben nem részesült kontrollok tüneteinek és leleteinek összehasonlítása azt mutatja, hogy az egy éves és a 3–4 éves kezelésben részesült csoport között nem volt jelentős különbség a pollenszezonban a tünetek, a gyógyszeres szükséglet terén, de jelentősen kedvezőbb volt a helyzetük a placebo csoporttal szemben. Három évvel az immunkezelés befejezése után az azonnali bőrválasz az allergénre nagyobb volt a csak egy évig kezeltéken, mint a 3–4 éven át immunizáltakon és ugyanez mutatkozott a konjunktiva-válaszban is. A késői válasz a kontrollcsoportban általában 3 cm-nél nagyobb volt, míg a kezeltéken szinte nem is jelentkezett, és sokkal kevesebb CD3+ T-sejtet és infiltráló, interleukin-4 mRNA sejtet találtak a kimetezett bőrben, mint a kontrollokon.

Az immunterápia 3 évvel a befejezése után is kedvező nyomokat hagyott a betegekben. Számottevő komplikációt nem láttak a kezelés során, nagyobb helyi reakció az injekció helyén csak 2%-ban volt.

A tapasztalatok és az ajánlások a betegek gondos kiválasztását is hangsúlyozzák. Az asthmás tünetekre kevésbé hat az immunkezelés, a többszörös allergia (specifikus IgE is segítségével veendő) inkább ellenjavallatot jelent. Ha elkerülhető az allergén, vagy ha a gyógyszerek kellőképpen megszabadítják a beteget a panaszoktól, nem javallják az immunkezelést. Igen fontos szempont az allergéninjekció minősége is. Szóba kerül, hogy minél korábban elkezdett immunoterápia hatékonyabb lehet.

[Ref.: Kizárólag a méh- és darázs-csipés anaphylaxiában tartja szükségesnek a hyposensitizáló immuntherapiát.]

Apor Péter dr.

Iatrogén ártalmak

Acarbose indukálta generalizált erythema multiforme. Kono, T. és mtsai (Dept. of Dermatol. Osaka City Univ. Med., School 1-4-3 Asahimachi Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan): Lancet, 1999, 254, 396–397.

Azt várná az ember, hogy az acarbose minimális felszívódása következtében mellékhatások is csak minimális fokban jelentkezzenek. Ennek ellenére a szer szedése során leírtak már májkárosodásokat is. A szerzők esetében acarbose szedésére visszavezethető generalizált erythema multiforme kialakulásáról van szó.

Az 58 éves férfi betegnek 2. típusú diabeteze mellett hyperlipidaemiája, zsírmája ismert 7 éve, és a kórelőzményben aminopyrin- és acetohexamid-túlérzékenység is szerepel. Mivel hyperglykaemiáját kizárólag diétával nem sikerült rendezni, napi 300 mg acarbose adását kezdték. 13 nappal a gyógyszereszedés kezdete után egész testre kiterjedő erythema és hólyagok miatt került a szerzők intézetébe. A Stevens-Johnson-szindróma fennállását kizárták, a bőr szövettani vizsgálata a bazális réteg komoly károsodását mutatta, továbbá a bőrben keratinocita necrosisokat és eosinophiliát infiltrációt találtak. A szer szedését felfüggesztették, napi 20 mg prednisonolt adtak és a kiütések 6 nap alatt teljesen eltűntek, a vérben észlelt eosinophilia 2 hét alatt normalizálódott. A beteg felvételét megelőző 2 héttel az úgynevezett májműködési próbák diszkrét emelkedést mutattak, ezek a kezelés folyamán nem változtak. Széles körű vizsgálatok történtek a generalizált erythema multiforme esetleg másfajta eredetének tisztázására is – negatív eredménnyel. Elvégezték a drog indukálta lymphocita stimulációs tesztet is, ez negatívnak bizonyult. A gyanú mégis az acarbose-ra terelődött, ezért a beteg belegegyezésével 3 hét múlva próbát tettek a szerrel. 50 mg acarbose bevétele után 4 órával már viszkető kiütések jelentek meg, amelyek később kiterjedten hólyagos erythemává váltak, az ugyanekkor végzett bőrbioopszia ismét jelentős eosinophiliát mutatott. Ekkor a betegnek napi 10 mg-os prednisonolt adva 7 nap alatt teljes tünetes panaszmentességet értek el. Így a

szerzők bizonyítva látták, hogy az allergiás reakcióért az acarbose degradációs termékei lehettek felelősek.

Iványi János dr.

Intenzív betegellátás

Nosocomialis pneumoniae jelentősége neurológiai intenzív osztályon. Heckmann, J. G. és mtsai (Neurologische Klinik und Poliklinik és Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Universität Erlangen-Nürnberg): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 919–924.

A húgyúti fertőzések mellett a leggyakrabban előforduló nosocomialis betegség a pneumonia; irodalmi adatok szerint gyakoriságuk 7–40, sőt egyesek szerint 52,4%. A betegápolási osztályok között – sokirányú problémái miatt – különösen nehéz a neurológiai intenzív osztályok munkája.

Az ilyen profilú osztályok közül az elsőt az 1970-es évek végén alakították ki, Németországban jelenleg már 62 osztály működik.

Prospektív tanulmányukban azoknak a betegeknek az adatait dolgozták fel, akik 1997. január 1. és 1997. december 31. között az intenzív osztályon feküdtek, legalább 48 óráig és a felvételkor semmilyen jel nem utalt pneumonia fennállására.

Nem dolgozták fel azoknak az adatait, akik valamilyen sebészi vagy endoszkópos beavatkozás után kerültek az osztályra s azokét sem, akiknél epilepsia vagy centrális vénakatéterezés tette szükségessé az intenzív osztályos ápolást. Valamennyi, az osztályra felvett beteg rutinszerűen stressz-ulcus prevencióban (2 × 50 mg Ranitidin) és secretolyticus, illetve szükség esetén analgetikus kezelésben részesült.

Nagy súlyt fektettek a decubitus elleni védekezésre, ezért a betegek testhelyzetét – oldalt és háton fekvés – 2 óránként változtatták.

A betegek sorsát az osztályról történő elbocsátástól 3 hónapig követték nyomon (ha a beteg ez alatt az idő alatt meghalt, a haláluk felderítése igazolta vagy zárta ki a nosocomialis pneumonia diagnózisát).

Nosocomialis pneumonia diagnózisát akkor állították fel, ha nagyfokú leukocytosis és magas láz mellett a

pneumoniát a röntgenfelvétel is, illetőleg a sectiós lelet igazolta. Valamennyi betegnél elvégezték a köpetből a bakteriológiai vizsgálatokat. Az esetek 82,3%-ában volt pozitív a bakteriológiai vizsgálatok eredménye; ezen belül 63,2%-ban egy kórokozó törzset izoláltak, a többi esetben vegyes fertőzést mutattak ki. A Gram-pozitív és negatív törzsek előfordulási aránya közel azonos volt.

A fenti kritériumok megtartása mellett 217 beteget vizsgáltak meg (átlagéletkoruk 63,4 év volt); közöttük a Glasgow-Kóma-Score értékelése szerint 68 volt a felvételkor comatosus állapotban.

A 217 esetben a 3 hónapos megfigyelési idő alatt 68 betegnél igazolták a nosocomialis pneumoniát, közülük 13-an haltak meg (a megfigyelési idő alatt az összes halottak száma 47 volt).

Következtetésként felhívják a figyelmet a prevenció szükségességére, különösen a neurológiai-intenzív osztályon fekvő betegeknek. Ezeknél a betegeknek számos veszélyforrás áll fenn (az alapbetegség miatt nyelési zavarok, félrenyelés következtében aspirációs vagy felfekvéses pneumonia, amit még a mechanikus eredetű légzésvizsgálat csak súlyosbít).

A tennivalók:

- gondos szájhigiénia,
- a testhelyzet következetes (a fentiekben leírt) változtatása,
- légzőtorna,
- az expektoráció gyógyszeres és fizioterápiás úton történő segítése,
- optimális táplálás és (amennyiben megoldható)
- mikrobiológiai monitorozás.

Mindezek mellett a későbbiekben meg kell oldani a veszélyeztetett betegek immunstatusának a megőrzését, szükség esetén erősítését.

Nagy Gábor dr.

A klinikus és a laboratórium

Betegközelben végzett mikrobiológiai vizsgálatok. Borello, S. P. (PHLS Central Public Health Laboratory London NW9 545, Anglia): BMJ, 1999, 319, 298-301.

A szerző közleményében azokat a diagnosztikus módszereket tekinti át,

melyek révén lehetővé vált a patogén mikroorganizmusok gyors, akár ágy melletti kimutatása, azonosítása és jellemzése.

Számos kit az antigén és az antitest között kialakuló kapcsolaton alapul. Ezeknél a teszteknel a kontrollmintát, a reagenseket, oldatokat maga a kit tartalmazza. A reakció eredményét a bekövetkező színváltozás alapján szemmel lehet leolvasni. Ilyen elven alapul az influenzavírusok, az RS-vírus és az A csoportú Streptococcusok kimutatása. Több, forgalomban lévő immunoassay esetében egy második antitestet is alkalmaznak, ami az antigén - elsődleges antitest - komplexhez kapcsolódik. A teszt érzékenységét fluoreszcens festési eljárásokkal lehet fokozni; a fluoreszcencia specifikus detektorokkal mérhető. Vannak olyan eljárások is, melyek során az antitestet egy szilárd réteghez kötik: a hozzá kapcsolódó antigén hatására megváltozik a felület fényvisszaverő képessége és ezt a változást lehet detektálni.

Nemcsak az antitestek rendelkeznek specifikus kötőkapacitással. Újabban mesterséges membránokba építenek be mesterséges úton előállított receptorokat; az ezekhez való kötődés hatására a membrán színe megváltozik. Ilyen elven alapulnak egyes koleratoxin, E. coli hőlabilis enterotoxin és botulinumtoxin kimutatási eljárások. Az újabb fejlesztések során arra törekednek, hogy a különböző antigéneket egy tesztben egyszerre alkalmazzák úgy, hogy a különböző antigének különböző színű elváltozásokat okozzanak. Ezeknek a vizsgálatoknak a hátránya sokszor a specifitás hiánya, aminek oka, hogy a patogének megváltoztathatják antigénjuket; illetve hogy a klinikai mintában természetesen jelen lévő receptorok a tesztben lévővel a kimutatandó antigénért kompetícióba léphetnek.

Az RNS-fragmentumok szintén képesek specifikus kötés kialakítására. Ezek előnye, hogy nem kell hibridoma sejtvonalat fenntartani az antitestek készítésére, illetve állatkísérletek végzésére sincs szükség. A különböző RNS-szekvenciák harmadlagos, térbeli szerkezetének specifikus receptor-tulajdonságai lehetnek; ezeket random módon szekvenálva ki lehet választani a megfelelő struktúrát, amit később, nagy mennyiségben,

gyárilag is elő lehet majd állítani. Elképzelhető, hogy a jövőben ezek az RNS-szekvenciák fogják felváltani a ma alkalmazott antitesteket.

A molekuláris biológiai módszerek miniaturizálása forradalmasítani fogja az ágy melletti vizsgálatokat. A legismertebb ezek közül a DNS-chip. Ez számos DNS-szakasz vizsgálatára egy időben alkalmas; akár 400 000 hibridizációs DNS-szakaszt is be lehet építeni egy speciális lapocskába. A DNS-chipeket szekvenálásra is lehet használni. A DNS-chipek klinikai gyakorlatban való használatára elsőként a különböző patogének identifikálása és antibiotikum-rezisztenciájuk kimutatása kapcsán fog sor kerülni.

A fenti reakciók a patogének direkt meghatározásán alapulnak. Egyes fejlesztéseknek köszönhetően a baktériumok anyagcseretermékei alapján indirekt módon lehet meghatározni a mikroorganizmust. Ebből a célból ún. „műorrokot” fejlesztenek ki, amelyek képesek a kilégzett levegőben egyes vegyületkomponensek kimutatására (például a *H. pylori*-fertőzést jelző ammóniára).

A fenti diagnosztikus fejlesztéseknek köszönhetően a jövőben jelentősen meg fog változni a klinikai gyakorlat. Az új módszereknek számos előnye van: gyorsak, pontosak, hamar el lehet kezdeni a megfelelő kezelést; adekvátabban lehet adni az antibiotikumot, célzottabban az antivirális szereket és így javítani lehet a betegek együttműködési hajlamát. A fertőzésveszély gyorsan csökkenthető. Javítani lehet a diagnosztikus színvonalat; csökken a mikrobiológiai laboratóriumok terheltsége. Nem kell a mintát nagy távolságra szállítani. Ezeknek köszönhetően az egészségügyi ellátások költsége csökkenhet.

Nem szakszerű (például laikus) használat esetén a módszerek potenciális hátrányokkal is járhatnak. A teszt eredményét nem tudják értékelni. Emiatt felesleges és drága vizsgálatokra lehet szükség, illetve többet kell a mikrobiológiai laboratóriumoknak dolgozni. A minőségellenőrzés nehezebben valósítható meg. Otthoni használat esetén lehetőséget teremt az eredmények manipulálására; nagyobb tér juthat a nem szakszerű öngyógyításnak, illetve a fertőzéskontroll ilyenkor nehezebben

valósítható meg, mivel az epidemiológiai adatokhoz való hozzáférhetőség csökkenhet.

Vásárhelyi Barna dr.

Intervenció radiológia

Primer coronaria angioplastica, illetve thrombolysis öregkori akut myocardialis infarctusban. Berger, A. K., Schulman, K. A., Gersh, B. J. és mtsai (Négy amerikai egyetem és Kardiológiai Kutató Bázis közös közleménye): JAMA, 1999, 282, 341.

Hét szerző arra keresett feleletet, hogy idős korban (65 év felett) akut infarctusban (12 órán belül hospitalizált betegeknek) melyik revascularisatiós eljárás (primer percutan coronaria angioplastica vagy thrombolysis) ad jobb túlélési esélyt. Az infarctus meghatározását a nemzetközi betegség osztályozó 9. revíziója alapján végezték.

A vizsgálatból továbbá kizárták a cardiogen shockban lévőket, azokat, akiknél ellenjavallat volt thrombolysisre (például korábbi vérzés, műtét stb.), akik traumát szenvedtek vagy resuscitáción estek át.

A retrospektív analízis tárgya 234 769 beteg volt. A kizárások után 20 683, 65 évesnél idősebb embert maradt. Ezek közül 18 645-nél thrombolysis és 2028-nál primer PTCA történt. A nagyon részletes táblázat feldolgozza a két csoport anamnéziséit, rizikófaktorait, státusát. A statisztikai analízis Kaplan–Meier-módszerrel és Cox valószínűségi rizikó kalkulációval történt. A túlélési szintet 30 nap, illetve 1 év után vizsgálták. A két csoport mutatói összehasonlításra alkalmasak voltak, köztük szignifikáns különbség a randomizáláskor nem mutatkozott.

Az alábbi kivonatos táblázat jól reprezentálja az eredményeket:

A szerény nyereség a PTCA javára billenti a mérleget, szerzők elképzelése szerint a thrombolysis csoportban észlelhető nagyobb vérzési komplikációs ráta miatt. Ha ún. alcsoport-megfigyeléseket is végeztek, úgy megállapítják: a szignifikáns PTCA előny nem érvényesül diabeteses, congestiv cardiomyopathiában szenvedő és a nem anterior infarctusos betegeknek. Megemlítik, hogy a

	Thrombolysis csoport (18 645)	Primer PTCA (2028)
30 napos halálozás	11,9%	8,7%
1 éves halálozás	17,6%	14,4%

thrombolysis csoportnál az érkezést követően átlagosan 74,3 perccel rövidebb a terápia ideje.

Az 1994–1995-ben gyűjtött anyagban a stent használata ritkább volt. Véleményük szerint a glikoprotein II B, III A inhibitorok bevezetésével a stent és PTCA beavatkozások késői eredményessége javulni fog.

A 23 irodalmi idézetből 7 nagy felmérő tanulmány (trial), 3 pedig metodikai közlés.

[Ref.: a nagyon precíz közlemény meggyőző adatai az interventionális radiológia hasznosságát sugallja még idős korban is. Az olvasónak hiányérzete marad: a szívsebészeti revascularisatio hogyan viszonyul a mortalitás csökkentésében e két módszerhez. Le-szögezhetjük, a magyarországi kapacitást bővíteni szükséges e területen is.]

Nemes Attila dr.

Bioetika

A gyógykezeléshez történő hozzájárulás és a cselekvőképtelen beteg. Turner, N. J. és mtsai (Seacroft Hospital, Leeds, UK): J. R. Soc. Med., 1999, 92, 290–292.

A szerzők napjainkban hazánkban is fontos „napi” problémát tárgyalnak cikkükben: mi a teendő akkor, ha cselekvőképtelen betegen kell elektív beavatkozást végezni és ehhez beleegyező nyilatkozatot kellene aláírni?

A cikk egy angliai kórházban végzett felmérés eredményeit elemezve dolgozza fel a problémát. 120 felnőttel foglalkozó orvost kérdeztek meg, hogy mit tesznek a praxisuk során az adott helyzetben. A kérdőív egy részén saját szokásaikat írhatták le, a kérdőív másik felén a vizsgálók soroltak fel lehetőségeket, melyek közül lehetett választani. 89 orvos válaszolt (a felmérés név nélkül történt, ezért a választ nem adóktól az elzárkózás okait nem tudták megkérdezni). Több mint fele a kollégák kö-

zül a beteg rokonaival vagy közeli hozzátartozóival íratja alá a beleegyező nyilatkozatot. Az orvosok kb. egyharmada beleegyezés nélkül végrehajtja a beavatkozást, kisebb részükhöz ügyvédi meghatalmazást kér, vagy a beteggel próbálja aláírni a nyilatkozatot. A szerzők által összeállított alternatívák közül legtöbbször a törvény különböző fórumaitól kérnék beleegyezést: ügyvédi beleegyezést, bíróságot vagy a pszichiátriai kezelést szabályzó és felügyelő törvényszéket. Kevesebben választották a hozzátartozók beleegyezését, a beleegyezés nélküli beavatkozást és csak néhányan próbálnák mégis aláírni a beteggel a nyilatkozatot.

A cikk második felében a szerzők megállapítják, hogy a beleegyező nyilatkozat és a cselekvőképtelen beteg viszonylatában a törvény félreértelmezése gyakori. A leggyakoribb eljárás, a hozzátartozók tájékoztatása és beleegyezésük kikérése önmagában helyes gyakorlat, de az angol törvények szerint nem elfogadható és így szükségtelen eljárás. Az ügyvédi meghatalmazás, illetve az ebben megnevezett, az egyén jogait törvényesen képviselő személyek meghatalmazása inkább üzleti, pénzügyi ügyekre vonatkoznak, semmint a beteg gyógykezelésére. A „Mental Health Act” csak pszichiátriai kezelés esetén hívható segítségül. Fontos kérdést taglal a továbbiakban a cikk: mi a cselekvőképtesség fogalma? A betegnek képesnek kell lennie megérteni a beavatkozás lényegét, a következményeit, illetve a beavatkozás elmaradásából származó kárait, és képesnek kell lennie dönteni. A cselekvőképtesség tehát nem minden vagy semmi jelenség, függ attól is, hogyan magyarázzuk el a betegnek a rá váró beavatkozást.

Egyetérthetünk a cikk végén megfogalmazott véleménnyel, hogy bizonyos időközönként érdemes lenne az orvostársadalmat áttekinthető, érthető módon tájékoztatni a témával kapcsolatos félreértésekről és a helyes eljárást elmagyarázni.

Móczár Csaba dr.

A dohányzás ártalmai

A szívrozás hatása a cardiovascularis betegségek, az idült obstruktív tüdőbetegség és a rák rizikójára férfiakon. Iribarren, C. és mtsai

(Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, Cal. USA): N. Engl. J. Med., 1999, 340, 1773-1780.

A cigarettázás okozta egészségi ártalmak ma már jól ismertek és dokumentáltak. Ehhez képest igen kevés adat van a szivarozásnak az egészségre gyakorolt hatásáról. A kérdésnek az ad aktualitást, hogy az 1990-es években az USA-ban jelentősen nőtt a szivarozók száma, főként a fiatal és középkorú, magasabb társadalmi-gazdasági helyzetű férfiak között. A vizsgálatba 17 774 férfit vontak be (életkor: 30-85 év), akik állításuk szerint sohasem cigarettáztak és aktuálisan nem pipáztak; közülük 1546 szivarozott. A vizsgált populációt 1971-től 1995 végéig követték cardiovascularis megbetegedés (illetve 1996 végéig rák) tekintetében. A következő megbetegedéseket regisztrálták: koszorúér-betegség ischaemiás és vérzéses stroke, perifériás érszűkület, COPD, oropharyngealis rák, nyelöcsőrák, tüdőrák, hasnyálmirigy-, vese- és epehólyagrák, illetve minden egyéb lokalizációjú rák. A vizsgálat kezdete előtt valamennyien egészségügyi ellenőrzésen estek át, egészségbiztosítási program keretében. A szivarozók között statisztikailag szignifikáns volt a következő megbetegedések gyakoribb előfordulása: koszorúér-betegség (1,27), COPD (1,45), oropharyngealis rák (2,61), nyelöcsőrák (2,02) és tüdőrák (2,14) - zárójelben a relatív rizikó értéke. A rizikó dóziszfüggő volt és az oropharyngealis rák, valamint nyelöcsőrák kivételével nem érte el a cigarettázás rizikójának más vizsgálatokban bizonyított mértékét. A szivarfüst mindazokat tartalmazza, mint a cigarettafüst, legtöbbször magasabb koncentrációban.

Vadász Imre dr.

Orvosi statisztika

A kiindulási értékek kiegyensúlyozatlansága a randomizált ellenőrzött vizsgálatokban. Roberts, C., Torgerson, D. J. (National Primary Care Research Development Centre, University of Manchester, Manchester, M13 9PL, Nagy-Britannia): BMJ, 1999, 319, 185.

A randomizált ellenőrzött klinikai vizsgálatokban ideális esetben a kezelés eredményességét megszabó ún. prognosztikus tényezők egyenletesen oszlanak el a vizsgálati és kontrollcsoportban és így a megfigyelt eltérés kizárólag a kezelés számlájára írható.

A randomizálás ellenére azonban előfordulhat, hogy a két csoportba kerülő betegek számos kiindulási jellemzője (nem, kor, a betegség súlyossága stb.) eltér egymástól. Ez a kiegyensúlyozatlanság természetesen torzítja a statisztikai értékelést, amit véletlen torzításnak neveznek. Ezt a zavaró hatást speciális randomizálással és megfelelő korrekcióval lehet mérsékelni. Az utóbbival kapcsolatban azonban nagyon nehéz különválasztani három kérdést: helyesen történt-e a randomizálás, a kiindulási értékek eltérései egyáltalán befolyásolják-e a kimenetelt és végül valóban kell-e korrigálni a megfigyelt eredményeket a kiegyensúlyozatlanság hatásaival.

A kiindulási értékek eltéréseinek detektálása egyszerű feladat, hiszen akár az adatok áttekintésével, akár statisztikai tesztekkel (például 5% konfidenciaszinten) könnyen megvizsgálhatjuk, hogy induláskor a kontroll- és vizsgálati betegpopuláció mely jellemzői térnek el egymástól. Sajnos azonban az így kimutatott eltérés nem sokat segít, mert nem szükséges 5% szignifikanciaszinten is szignifikáns különbség ahhoz, hogy a különböző kiindulási jellemzők értékei jelentősen torzítsák a megfigyelt hatékonyságot. Sajnos a probléma a betegszám emelésével sem orvosolható.

A betegszám növekedésével valóban csökken a kiegyensúlyozatlanság abszolút értéke (hiszen csökken a mintavételi hiba) és ez csökkenti a véletlen torzítás abszolút mértékét is. Egy adott kiegyensúlyozatlanság azonban nagyobb mintában érzékenyebben befolyásolja a statisztikai teszt eredményét és így az továbbra is torzítani fog. Így sem juthatunk közelebb ahhoz, hogy megfelelően korrigáljuk az összehasonlító vizsgálat eredményeit. A szerzők véleménye szerint csupán egy másik út járható. Eszerint a korrekcióknál (kovariancia- vagy más elemzésekben) kizárólag azokat a prognosztikus tényezőket lehet és kell felhasználni, melyekről már a vizsgálatot megelő-

zően tudtuk, hogy befolyásolja a kezelés hatásait. Ezeket az előre kijelölt változókat rögzíteni kell a vizsgálati protokollban és meg kell adni a vizsgálat eredményeiről beszámoló közleményben. Ugyanakkor a vizsgálat végén már nem kell azokkal a beteg jellemzőkkel foglalkozni, amelyek a korábbi ismereteink szerint nem befolyásolják a kezelés hatékonyságát. Ezek elemzésére még akkor sincs szükség, ha eloszlásuk nyilvánvalóan eltér a kontroll- és a kezelt csoportban. Ez csak akkor változhat, ha valamelyikről a vizsgálat ideje alatt, de más forrásból kiderül, hogy mégis hatással van a beavatkozás eredményességére. Mindebből az is világos, hogy a két betegcsoport kiegyensúlyozatlanságát feltáró statisztikai vizsgálatot csak akkor érdemes elvégezni, ha gyanúnk szerint hiba csúszott a betegek randomizálásába.

Deutsch Tibor dr.

A bizonyítékok értelmezése: választás randomizált és nem randomizált vizsgálatok között. McKee, M., Britton, A., Black N. és mtsai (London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, WC1E 7HT, UK): BMJ, 1999, 319, 312.

A különböző terápiás beavatkozások hatékonyságát randomizált, illetve nem randomizált klinikai vizsgálatokkal igyekeznek tisztázni. Sok esetben a vizsgált és kontrollcsoportok között megfigyelt eltérések azonban nem csupán az alkalmazott kezelés következményei. Mindkét esetben felmerülnek ugyanis olyan tényezők, amelyek megnehezítik a kapott eredmények általánosítását.

A szerzők 18 közleményre támaszkodva részletesen elemezték a torzítások okait és javaslatokat is tettek ezek kiküszöbölésére. Választ kerestek arra a kérdésre, hogy 1. a randomizált és nem randomizált vizsgálatok eredményei szisztematikusan eltérnek-e egymástól; 2. az ezekben bevont, illetve ezekből kizárt betegek összetétele különbözik-e egymástól; 3. a nem randomizált vizsgálatokban miként lehet korrigálni a vizsgált és kontrollcsoport között induláskor megfigyelhető eltéréseket és végül 4. a betegek preferenciái (például az, hogy a randomizálás következté-

ben olyan kezelést kapnak, amelyet egyébként nem választanának) mint befolyásolják az eredményeket.

Megállapították, hogy noha a két típusú vizsgálat különböző eredményeket ad, az eredmények konsekvensen egyik irányban sem térnek el egymástól. A randomizált ellenőrzött vizsgálatokban például kedvezőbb eredmények születhetnek, mert a betegek eleve gondosabb ellátásban részesülnek (sokszor azért is, mert a vizsgálatra egy oktató intézményben kerül sor) vagy eleve a várható eredmény reményében választják ki őket. Ugyanakkor gyakorta a nem randomizált vizsgálatok mutatnak kedvezőbb eredményeket, mert itt a valóban rászorulóknak részesülnek a kezelésben és egyébként is itt a negatív eredményeket kevésbé publikálják.

A részvételi és kizárási feltételek nagyon változóak. Ilyen lehet például a mellékhatások magas kockázata, de sokszor nem pontosan megfogalmazott szempontok miatt egyes csoportok (nők, időskorúak vagy kisebb ségkekhez tartozók stb.) nincsenek számarányuknak megfelelően képviselve.

A randomizált ellenőrzött vizsgálatokban eleve igyekeznek együttműködő betegeket kiválasztani és a részvevők prognózisa általában kedvezőbb, mint a kizártaké. Egy fennálló betegség kezelését célzó randomizált vizsgálatban általában kevésbé jó módú, rosszabb egészségi állapotú és alacsonyabb iskolázottságú betegek vesznek részt. Az arány a preventív beavatkozások vizsgálatokor éppen fordított. A nem randomizált vizsgálatok eredményeit eleve torzítja, hogy a kezelést a prognózis függvényében alkalmazzák. Mindezek következtében a preventív eljárások esetében a kapott vizsgálati eredmények alatta vannak a teljes populációban várható eredményeknek, míg a gyógyító eljárásoknál a hatás a ténylegesen várhatónál kedvezőbbnek mutatkozik.

A különböző betegcsoportok kiinduló paramétereiben megfigyelhető eltérések természetesen szintén torzítják a kapott eredményeket. A kis számú vizsgálatból nem sikerült általánosíthatóan feltárni, hogy a betegek preferenciái miként módosítják a kapott eredményeket.

A szerzők megítélése szerint a megfelelően tervezett, esetleg alcsoportokat is tartalmazó, randomizált, ellenőrzött kettős vak vizsgálatok szolgáltatják a legmegbízhatóbb eredményeket. Ha azonban a randomizálás etikai okok miatt nem lehetséges, az enélkül elvégzett klinikai vizsgálatok is értékes bizonyítékokat szolgáltathatnak. Ennek feltétele, hogy az értékeléskor figyelembe veszik a csoportok kiindulási paramétereiben mutatkozó kiegyensúlyozatlanságot és a közleményben pontosan leírják, hogy a megfigyelt eredményeket milyen módszerrel korrigálták. Erről a korrekcióról szólni kell még akkor is, ha a torzító hatás egyébként csekély mértékű. Megfelelően alkalmazva, a két típusú klinikai vizsgálat jól kiegészítheti egymást, de mindvégig tudatában kell lenni annak is, hogy az eltérések nemcsak a randomizálás hiányából, hanem a vizsgált populációk különbözőségéből, a beavatkozás jellemzőiből és a betegek eltérő preferenciáiból is származhatnak.

Deutsch Tibor dr.

Alternatív medicina

Kínai gyógynövények okozta nephropathia Nagy-Britanniában. Lord, G. M. és mtsai (Division of Renal Medicine and Transplantation, Hammersmith and Charing Cross Hospitals NHS Trust, London): *Lancet*, 1999, 354, 481.

A szerzők először ismertették Nagy-Britanniából két beteget, akik ekcéma miatt kínai növényt fogyasztottak

és mindkettőjüknél specifikus nephropathia alakult ki. Belgiumból már közöltek eseteket, akiknél a fogyasztószert volt szennyezve a kérdéses növényvel.

49 éves nő fejfájás és hypertensio miatt jelentkezett orvosánál. Ekcémán kívül egyéb korábbi betegsége nem volt, amelynek egyetlen gyógyszere a 2 éve használt kínai növény. Az évenként elvégzett vizeletszűrész mindig negatívnak bizonyult. Jelenleg a szérumkreatinin 662 $\mu\text{mol/l}$, az urea 35,7 mmol/l . A steril és acelluláris vizeletben fehérjét találtak. A fokozódó veseelégtelenség miatt dialízist kellett végezni. Három év múlva cadaver vesetranszplantátumot kapott.

A második beteg 57 éves nő, a veseelégtelenség végső stádiumában került felvételre (kreatinin 841 $\mu\text{mol/l}$, urea 20,6 mmol/l). Fél év óta étvágytalan, hányingerei vannak, letargiás és lesóványodott. Idült ekcémája miatt 6 év óta kínai tehat használt. Veseelégtelenségének egyéb okát nem találták. Hemodialízist kezdtek el, és felvették a transzplantációra várók listájára.

Mindkét beteg vesebiopsziája azonos képet mutatott: a corticalis tubulusok atrophiaja és interstitialis fibrosis. A betegek által használt növényi készítmény nephrotoxicus aristolochiasavat tartalmazott.

[*Ref.: Hazánkban a farkasalmában fordul elő, amelyet több mint 100 hír-telen kitört progresszív interstitialis nephritiben Belgiumban is kimutattak.*

Jelenleg Nagy-Britanniában több mint 3000 rendelő ír fel különböző betegségek ellen kínai gyógynövényt, amelyek fogyasztásának a veszélyével a betegek többsége nincs tisztában. A szerzők e készítmények használatának a szabályozását szeretnék megszüntetni.]

Kollár Lajos dr.

„A nagy mesterektől a tanítványok többször a különcségeiket, modorosságukat tanulják el, mintsem tudásukat.”

Petri Gábor

Ő TÚLSÚLYOS, MERT SZÜKSÉGE VAN RÁ. ÉS ÖNNEK?



A szumó Japánban sport és egyben életfilozófia is. A szumósok kisgyermekkoruktól kezdve elkülönítve, különleges körülmények között élnek. Táplálkozásuk is különleges, igen nagy mennyiségű és rendkívül kalóriadús annak érdekében, hogy kellően nagy testsúlyt érjenek el.

A hatalmas testsúly számukra, a sikert és gazdagságot jelenti, ezért szükségük van rá.

A sikernek azonban nagy ára van. Gondolná, hogy a szumósok átlagéletkora mindössze 38 év?

Ennek az az oka, hogy a megnövekedett testsúly következtében számos betegség jóval gyakoribb, mint a normál súlyú emberekben.

A túlsúly jelentős többlet terhet ró a szív- és érrendszerre, megemelkedik a vérnyomás, a vérszók szintje, és fokozódik az érlemezese-

dés kialakulásának veszélye. A szívbetegségek előfordulása két-háromszorosára nő.

Kiemelkedően magas a cukorbetegség aránya is. Gyakoribbá válnak a mozgásszervi, különösen az ízületi panaszok. 70%-kal nő bizonyos ráktípusok előfordulása.

A túlsúly és elhízás az Egészségügyi Világszervezet adatai alapján a dohányzást követő második leggyakoribb halálok. Ezek alapján nem túlzás azt állítani, hogy a túlsúly és elhízás súlyosan károsítja az egészséget.

Mindez azonban megelőzhető!

Már a testsúly 5-10%-ának csökkentésével a fent említett súlyos szövődmények 90%-a kivédhető, így az egészség megővhető.

Legyen az egészség életfilozófia!

VÁLTSON ALACSONYABB SÚLYCSOPORTRA!



knoll

Minőséggel az egészségért

BASF Pharma

Reductil
szibutramin

BESZÁMOLÓK

Költséghatékonyság az egészségügyben

Az AstraZeneca az egészségügyi kormányzat bevonásával külföldön jól működő közgazdasági rendszert mutatott be hazai kórházi és intézményi vezetőknek.

Az AstraZeneca gyógyszergyár a SOTE Menedzserképző Központjával közösen egészségügyben dolgozó döntéshozóknak szóló konferenciát rendezett *szeptember 17-én* a Magyar Tudományos Akadémián. „Az egészségügy közgazdaságtana és az életminőség mérés” című szimpóziumon a témában neves nemzetközi előadók mellett az egészségügyi kormányzat képviselői is jelen voltak.

A magyar egészségügyi rendszer megújításának egyik legfontosabb feladata a meglévő erőforrásokkal való hatékony gazdálkodás. A megtakarítás lehetséges forrásaival, valamint egy racionálisabban működő gyógyszerfelhasználási és gyógyítási rendszerrel ismertette meg a résztvevőket az AstraZeneca a SOTE Egészségügyi Menedzserképző Központjával közösen a Magyar Tudományos Akadémián tartott egésznapos szimpóziumon. A rendezvényre, amelyen a szekcióüléseket az egészségügyi kormányzat képviselői vezették, közel száz intézményvezetőt és kórházigazgatót hívtak meg a szervezők. Az egyedülálló fórum keretében a magyar egészségügy döntéshozói a Nyugat-Európában és a tengerentúlon már jól működő egészségügyi közgazdasági rendszerekkel ismerkedhettek meg és vitathatták meg nézeteiket.

A szimpózium közös szervezésének gondolata abból fakadt, hogy az egészségügy közgazdaságtanát Magyarországon szinte egyedülállóan a SOTE Menedzserképző Központjában oktatják, az AstraZeneca gyógyszergyár pedig klinikai kutatásai valamint a gyógyszerek költséghatékonyságának elemzése során mindennapi tevékenységében alkalmazza.

„A gyógyszergyárak felé irányuló társadalmi elvárás ma már nem csupán a korszerű gyógyszergyártásra korlátozódik. A költséghatékonysági szempontok ugyanolyan fontosak, mint a szigorúan vett szakmai elvárások. Az AstraZeneca ezt a szempontot

már a klinikai kutatás első fázisában figyelembe veszi és ennek megfelelően gyártja, illetve forgalmazza termékeit” – mondta az AstraZeneca ügyvezető igazgatója. *Ulf Ljungberg* a szimpózium alkalmából rendezett sajtótájékoztatót.

A szimpózium vendégelőadói között a szakma nemzetközi képviselői mellett számos hazai elemző is szerepel. Az egyik legnevesebb szakértő, az angliai Yorki Egyetem professzora, a költséghatékonyság egészségügyi modell egyik kidolgozója, *Alan Williams* az egészségügy közgazdaságtanát a következőképpen definiálta: „Ha az egészségügy egyik feladata az emberek egészségének minél nagyobb mértékű javítása, de az erre használt anyagi eszközök korlátozottak, akkor ezeket ott kell használni, ahol a legtöbbet segítenek. Ez az, amiről a költséghatékonyság szól.”

Majorosi Emese dr.

A száraz szem

A CIBA VISION *1999. szeptember 17-én* „Szász szem” szimpóziumot rendezett a Grand Hotel Hungáriában.

A száraz szem és a keratoconjunctivitis sicca fogalmakat a National Eye Institut (NEI) Industry Workshop kritériumrendszere is szinonimként kezeli, hangzott el *Berta András* professor, a DOTE Szemklinikai igazgatója előadásában. Az előadás anyagából „A száraz szem” címmel dolgozat is megjelent az Országos Szemészeti Intézet Kiadványában (1999).

Az új felosztás két kategóriába csoportosítja a száraz szem formákat. Az egyik a csökkent könnytermelés, a másik a fokozott könnyvesztés, a könnyfilm instabilitás, vagy kifejezett párolgásán alapul.

A száraz szem oka lehet autoimmun betegség (Sjögren-szindróma), de a nem Sjögren-szindrómás betegek száraz szemének oka lehet a könnymirigy hiánya, pusztulása, csökkent működése, a könnymirigy kivezető csöveinek elzáródása, a cornea érzékenységének csökkenése és könnysekreció neurogén zavara.

A „szász szem”-ek oka lehet lymphoma, sarcoidosis, haemochromatosis, amyloidosis, krónikus leukaemia, HIV-fertőzés, graft versus host beteg-

ség, endocrin ophthalmopathia, kombinált A-vitamin- és fehérjehiány.

A fokozott könnytermelésen alapuló keratoconjunctivitis sicca oka a könny összetételének módosulása, amelyet sokszor a hormonháztartás megváltozása okoz. A negyven év feletti nők közel negyede szenved e betegségben, de nem ritka férfiak esetében sem.

A száraz szem egyéb oka a ritka pislogás autovezetés közben, vagy számítógép előtt ülve, a légkondicionált helyiségben történő hosszas tartózkodás vagy a poros levegő, illetve ezen hatások együttese. A szem szárazság súlyosbodik, a kontaktlencsét viselők körében, mivel a lencse alatt elvékonyodó könnyréteg könnyebben felszakad, így közvetlen epithelkárosodás is létrejöhethet. A szemhéj, vagy annak működésében bekövetkező változás (Parkinson-kór, blepharospasmus, dermatochalasis stb.) a könnyréteg instabilitációjához vezet. A száraz szem korszerű diagnosztikája a szubjektív panaszok értékelésén és a hámfelszín károsodásának, a könnyfilm stabilitásának, a könnysekreció mérésének, valamint a könny ozmolalitásának meghatározásán alapszik.

A CIBA VISION két új korszerű készítménnyel járul hozzá a szem szárazságának megszüntetéséhez, illetve mérsékléséhez. E készítmények csillapítják a szem szúrós, kellemetlen érzését és hatékonyak a további látásromlás megakadályozásában. Az Oculotect Fluid szemcsepp a könny elektrolitjait tartalmazza. Polividon alkotója a cornea felületéhez kötődve hidrofil bevonatot képez. A betegek jól tolerálják. Az Oculotect Gél A-vitamin-tartalma a keratoconjunctivitis sicca súlyos eseteiben is hatásos. Az A-vitamin a hámsejtek osztódásának fokozásával gyors regenerációt tesz lehetővé, megelőzi a cornea keratinizációját, gyorsan penetrál a szem szöveteibe és felhalmozódik a hámsejtekben. A poliakrilsav gél folyadékrezervoárt képez. A készítmény a konvencionális műkönyv terápia éjszakai kiegészítésére is alkalmas. Glaucoma ellenes készítményekkel történő együttes alkalmazásnál legalább öt perc szünetet kell tartani a gél becseppentéséig. Kontaktlencse viselése ellenjavallt.

Blázovics Anna dr.

UVEK

Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

„MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

- | | |
|---|-----------------------|
| 1. BUDAPEST: F. Ö. Újpesti Városi Kórház | Tel.: 06 (1) 369-0666 |
| 2. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház | Tel.: 06 (1) 260-0933 |
| 3. BUDAPEST: SOTE Urológiai Klinika | Tel.: 06 (1) 210-0330 |
| 4. DEBRECEN: DOTE Urológiai Klinika | Tel.: 06 (52) 411-600 |
| 5. PÉCS: POTE Urológiai Klinika | Tel.: 06 (72) 311-522 |
| 6. SZEGED: Szeged M. J. V. Ö. Kórház
(Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Urológiai Tanszék) | Tel.: 06 (62) 490-590 |
| 7. BAJA: Városi Kórház | Tel.: 06 (79) 422-233 |
| 8. BERETTYÓÚJFALU: Területi Kórház | Tel.: 06 (54) 402-200 |
| 9. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház | Tel.: 06 (52) 511-777 |
| 10. DOMBÓVÁR: Városi Kórház | Tel.: 06 (74) 465-844 |
| 11. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház | Tel.: 06 (36) 411-422 |
| 12. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház | Tel.: 06 (96) 418-244 |
| 13. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház | Tel.: 06 (66) 361-833 |
| 14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház | Tel.: 06 (82) 501-300 |
| 15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház | Tel.: 06 (77) 423-011 |
| 16. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza | Tel.: 06 (76) 481-781 |
| 17. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza | Tel.: 06 (93) 311-500 |
| 18. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza | Tel.: 06 (68) 411-166 |
| 19. SALGÓTARJÁN: Nógrád M. Ö. Kórháza | Tel.: 06 (32) 311-222 |
| 20. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház | Tel.: 06 (99) 312-120 |
| 21. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház | Tel.: 06 (22) 349-100 |
| 22. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Kórház | Tel.: 06 (74) 501-500 |
| 23. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház | Tel.: 06 (63) 313-244 |
| 24. SZOLNOK: MÁV Kórház | Tel.: 06 (56) 426-633 |
| 25. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház | Tel.: 06 (94) 311-542 |
| 26. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház | Tel.: 06 (27) 317-000 |
| 27. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház | Tel.: 06 (88) 420-211 |
| 28. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház | Tel.: 06 (92) 311-410 |

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:

Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460.

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783, 06 (1) 201-3909

KÖNYVISMERTETÉSEK

Andreoli T. E., Bennett, J. C.,
Carpenter, C. C. J., Plum, F. (szerk.):
Cecil - A belgyógyászat lényege.
Medicina Könyvkiadó Rt.
Budapest, 1999.

A könyv angol nyelvű eredetijének (Cecil Essentials of Medicine) alapját képező „nagy Cecil” egymást követő kiadásai mintegy hét évtizede szolgálnak mértékadó forrásként a belgyógyászat széles szakterületének mindenkori állása és fejlődése iránt érdeklődő orvosok (és orvostanhallgatók) számára. Az ismeretanyag fokozódó sebességű gyarapodása az alapmű terjedelmét oly mértékben megnövelte, hogy kívánatosá vált – ugyanazon szellemiségben és szerkesztésben – rövidebb, könnyen kezelhető, a kiterjedt tárgykörökön belül a gyorsabb tájékozódást elősegítő, s egyben minden lényegi informatív értéket megőrző változat megalkotása is. A mű szerkesztői, ill. szerzői számára az alapvető feladatot tehát az összterjedelem célszerű megválasztása és ezen belül az egyes fejezetek arányainak – a legfontosabb hagyományos és modern tartalmi elemeket egyaránt szem előtt tartó – kialakítása képezte. E célkitűzést az immár magyarul is megjelent munka kitűnően, s a tömörítés ellenére is olvasmányos stílusban valósítja meg.

A 988 oldalas könyv 16 részre (főfejezetre), azokon belül összesen 125 fejezetre tagolódik. Az egyes főfejezetek felsorolásával és egyben terjedelmük jelzésével a tartalmi áttekintés mellett a tárgyköröknek a kiadványban képviselt viszonylagos súlya is érzékeltethető. A két legterjedelmesebb részt a fertőző és a cardiovascularis betegségek (144, ill. 111 oldal) képezik, ezeket nagysági sorrendben a nephrologiai, az endokrin, a vérképzőszervi, a gastrointestinalis és a légzőszervi kórképek ugyancsak jelentős volumenű (60–80 oldalnyi) főfejezetei követik. A közepes terjedelmű (30–50 oldalas) témakörök csoportját az izomrendszeri és kötőszövetes betegségek, a csontok kóralapjai és ásványi komponenseik anyagcseréje, valamint az anyagcserebetegségek alkotják; a viszonylag rövidebben (5–20 oldalon) ismertett tárgyköröket pedig az onkoló-

giai megbetegedések, a szenvedélybetegségek és az idős beteg sajátosságai képviselik. A munkát praktikus célú – a laboratóriumi vizsgálatok normális értékeit és a Magyarországon használatos gyógyszerkészítmények hatóanyagok szerinti listáját tartalmazó – függelék, valamint részletes tárgymutató zárja le.

A főfejezetek szerkezete logikus és egységes, áttekintésüket a mindegyik elé beiktatott tartalomjegyzék segíti. Jól szolgálja a keresett ismeretanyag gyors fellelését az is, hogy a könyvet bárhol felnyitva, az oldalszám mellett a bal oldali lapon a főfejezet címe, a jobb oldalin pedig a fejezetcím olvasható. Az adott témakör tárgyalása általában a releváns anatómiai és élettani alapok jól összefogott felvázolásával indul. A következő lépés a tárgyra vonatkozó vizsgálatok bemutatása a klasszikus fizikális eljárásoktól a legkorszerűbb eszközös módszerekig, ismertetve azok elvi alapjait, információs értékét, valamint helyüket a diagnosztika folyamatában. A főfejezetek a körükbe tartozó betegségcsoportok szerint fejezetekre oszlanak, ezek keretében történik – mintegy alfejezetekként – a konkrét kórképek ismertetése. Az utóbbiak belső tagoltsága a hagyományos szerkezet szerint – előfordulás, etiológia, pathológia, klinikum, diagnosztika, terapia, prevenció épül fel. Az egyes betegségekre vonatkozó alapinformációk mellett rendszeresen helyet kapnak itt az orvosi gyakorlat napi kérdései is, s számos témakörben külön teret szentelnek a sürgősségi betegellátás releváns ismeretanyagának. Minden fejezet végén rövid, korszerű – gyakorlatilag a '90-es évek forrásai- ból merítő – irodalomjegyzék segíti a téma további részletei iránt érdeklődőket.

A fejezetek gazdagon illusztráltak, tartalmukat összesen 273 ábra és 566 táblázat teszi szemléletessé. Az ábrák jó minőségűek, túlnyomórészt színesek, szerkesztésük didaktikus. Külön is említést érdemelnek a demonstratív kórélettani folyamatábrák, a diagnosztikai és kezelési döntéshozó algoritmusok, s gyakorlatias felépítésű therapiás protokollok, melyek kategórikus előírások helyett sokszor alternatív lehetőségeket vetnek fel.

A táblázatok a tárgyalt anyag jelentős részét tömörítik egyszerű, jól áttekinthető, s így a megjegyzést megkönnyítő formában. Közülük is kiemelésre méltó hasznosságúak azok az összeállítások, melyek a különböző invazív beavatkozások javallatait és ellenjavallatait, a diagnosztikai protokollokat, a gyógyszer mellékhatásokat, valamint az egymáshoz közeli kórképek – elkülönítő elemzés céljából egymás mellé állított – kórélettani, klinikai tünettani és laboratóriumi sajátosságait mutatják be.

Az egyes fejezetek tartalmának összefoglaló minősítése témaköri sokrétűségüknél fogva nehéz volna, annál is inkább, mert az értékelésben az olvasó egyéni érdeklődésének, szakképzettségének, ismereti szintjének és aktuális igényének lényeges szerepe van. Így pl. a recenzens szerint kiemelkedően sikeresek a coronaria-szívbetegségnek, az arrhythmiaknak, az acut és chronicus hepatitiseknek, a vörösvérsejtek rendellenességeinek és a lázas állapotoknak a fejezetei. Ugyancsak kiemelhetők a belgyógyász horizontját kiszélesítő, számára határterületinek számító tárgykörök, mint pl. a „Neurológiai kórképek” főfejezete, beleértve a tudat és a magasabb agyi működés, a hangulat és a magatartás, a szenzoros és a motoros működés zavarainak tárgyalását is. A női reproduktív rendszer endokrinológiája szintén messze meghaladja a belgyógyászati munkákban e téren szokásos részletességet. Az idős betegről, továbbá a szenvedélybetegségekről szóló részek ugyancsak interdiszciplináris jellegűek, s ez elmondható a csont- és vázizom rendszer, valamint a kötőszöveti betegségek fejezetéről is. A fertőző betegségeken belül jelentős teret kap a HIV-fertőzés, illetve AIDS tárgyköre, s külön fejezet foglalkozik az utazók fertőző betegségeivel.

Ami a könyv egészét illeti, állítható, hogy „olvasó barát”: gazdag és korszerű ismeretanyagot nyújt, jól áttekinthető szerkezeti keretekben, világos és olvasmányos stílusban, informatív és elegáns illusztrációkkal. A szerkesztőknek és a szerzőknek – utóbbiak nevét sajnálatos hiánysággként a fejezeteknél nem találhatjuk meg – sikerült a belgyógyászat szinte parttalan terrénumából valóban a lényegét kiemelni, s célszerűen alkotni meg a könyv külső és belső arányait.

A hazai változat megvalósításában az eredetinek gördülékeny, nyelvi és szakmai szempontból is színvonalas átültetésével a fordító kollektíva (prof. Fehér János szerk., Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella, Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lída, Vereckei András) kitűnő munkát végzett. – A könyv igényes ki-

vitele a Medicina Könyvkiadó Rt. és a Széchenyi Nyomda (Győr) érdeme.

A recenzor számára hasznos és élvezetes volt a könyv olvasása, s ezt szívesen megosztaná másokkal is. Meggyőződéssel ajánlja tehát belgyógyászok és háziorvosok munkájának rendszeres segítőként, ugyanezen

területeken a szakvizsgára (ill. szigorlatra) való felkészüléshez, valamint egyéb orvosi szakágakban működők részére is, egy-egy adott tárgykörhöz való utánolvasásra, korszerű elvi és gyakorlati álláspontok iránti gyors, de korántsem felületes tájékozódásra.

Keller László dr.

MEGJELENT

Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle

1999. évi 3. szám

Husz Sándor dr.: Laudatio ad sexagenarium Professoris Attila Dobozy
Husz Sándor dr., Kiss Mária dr., Molnár Katalin dr., Marczinovits Ilona dr., Molnár János dr., Tóth K. Gábor dr.: Bullosus pemphigoid autoantitestek kimutatása ELISA módszerrel rekombináns módon előállított antigenetikusan epitópok segítségével
Kemény Lajos dr., Kenderessy Szabó Anna dr., Kiss Mária dr., Szolnoky Győző dr., Gyulai Rolland dr., Farkas Árpád dr., Szabad Gábor dr., Günter Michel dr., Thomas Ruzicka dr.: Interleukin-8 inhibitor izolálása polimorfonukleáris leukociták felülülőszójából
Kószó Ferenc dr., Morvay Márta dr., Németh Réka dr., Pivarcsi Andor dr., Széll Márta dr.: A hemisztézis másodlagos szabályozása pophyria cutanea tardában
Morvay Márta dr., Altmayer Anita dr., Kovács Réka dr., Mehravaran Mehrdad dr.: A lézerkezelések kozmetológiai vonatkozásai
Bata Zsuzsanna dr., Husz Sándor dr., Judák Rita dr., Timár Krisztina dr., Tóth Kása Izabella dr.: Krónikus urtikáriás betegek kontakt fémezékenysége
Oláh Judit dr., Gyulai Rolland dr., Baltás Eszter dr., Nagy Szilvia dr., Korom Irma dr.: Dysplastikus naevus és melanoma malignum
Korom Irma dr., Oláh Judit dr., Gyulai Rolland dr., Varga Erika dr.: Szokatlan megjelenésű melanomákról
Földes Márta dr., Korom Irma dr., Judák Rita dr.: Krónikus, lichenoid típusú graft-versus-host betegség vesetranszplantált betegen
Kapitány Klára dr., Ágoston Zsuzsanna dr., Kiss Erika dr., Mohos Gábor dr., Varga János dr.: Acne inversa sebészki megoldása hónaljban fasciocutan lebennyel

Lege Artis Medicinae

1999. évi 7–8. szám

Bán Zoltán, Nagy Bálint, Papp Zoltán: A vese örökletes cysticus elváltozásai – Genetikai tanácsadás és magzati diagnosztika

Nagy Gábor dr.: Időskori sztomatológiai problémák

Magyar Tamás dr.: A perioperatív antibiotikum-profilaxis elvei és gyakorlata

Mester Judit, Vadász Imre dr.: A Mycobacterium tuberculosis DNS restrikciós-fragmenshossz-polimorfizmusa elemzésének gyakorlati alkalmazása

Kenéz József dr., Dóczy Tamás dr., Barsi Péter dr., Vajna Tamás dr.: Neurológiai tüneteket okozó, bevezetett nyaki synovialis cysta

Farczádi Enikő dr., Szántó János dr., Kaszás Ilona dr., Benyó Imre dr., Bodnár Zsolt dr., Szlobodnyik Judit, Szende Béla dr.: Az apoptózis- és mitózisaktivitás változása mint lehetséges prediktív faktor, rectumcarcinomában szenvedő betegek esetében, rövid ideig adott citosztatikus kezelés után

George T. Macfarlane, John H. Cummings: probiotikumok és prebiotikumok: hasznos-e a gyógyászat számára a bélbaktériumok aktivitásának szabályozása?

Veress Katalin dr.: Az injekciós droghasz-nálat és a HIV-AIDS kapcsolata
Hajtman Béla dr.: A biostatistika alapjai VII.

Nagy György dr., Juhász László dr.: Gasztroenterológiai endoszkópos tevékenység Magyarországon 1989–1998

Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek magyar nyelvű kivonatai

Matos Lajos dr. (szerk.): MADIT, CAMIAT Frenkl Róbert dr.: Sztrájk

Nagy András László: Minőség és megfizethető egészségügyi ellátás Magyarországon
Dósa Ágnes dr., Kapócs Gábor dr., Borka Péter dr.: A trnaszplantáció jogi szabályozása az ezredforduló Magyarországon

Pető Zoltán dr.: Minden gyöngy benn egy nevetés – A népművészet gyógyító segítségével
Csendes Dóra: Bródy Sándor és Rembrandt

Malina János: Egy rendkívüli élet és különös halál

Lázár György dr.: Karády István (1904–1974)

Magyar László András: Marsilio Ficino a pestisről

Magyar Belorvosi Archívum

1999. évi 2. szám

Bevezetés

Köszöntő

Gerő László dr., Földes Katalin dr., Janssen Judit dr., Rempert Ádám dr., Vargha Péter,

Pánczél Pál dr., Járay Jenő dr., Perner Ferenc dr.: A veseátültetést követő glukózanycsere-zavar gyakorisága és típusa
Demeter Judit dr., Kenéz András dr., Varga Fatima dr., Lehoczky Dezső dr.: A hajjas sejt-leukaemia (HSL) hazai előfordulása az 1974–1998 közötti periódusban. A betegség diagnosztikája és kezelése

Kempler Péter dr., Hermányi Zsolt dr., Marton Anna dr., Búzasi Kata oh., Keresztes Katalin dr., Hermányi István dr.: Autonóm neuropathia és a QT-távolság megnyúlása frissen felfedezett inzulindependens diabetes mellitusban

Keresztes Katalin dr., Barna István dr., Hermányi Zsolt dr., Jakab Zsuzsanna oh., Búzasi Katalin oh., Vargha Péter, Kempler Péter dr.: Az autonóm neuropathia és a hypertonia összefüggése nem inzulindependens diabetes

Szathmári Miklós dr., Tóth Miklós dr., Rácz Károly dr., Varga Ibolya dr., Gláz Edit dr., Tulassay Zsolt dr., Holló István dr.: Csont ásványianyag-tartalom vizsgálatok nem hiperfunkciós mellékvesekéreg adenomas betegekben

Horváth Csaba dr., Krasznai István dr., Lakatos Péter dr., Szűcs János dr., Mészáros Szilvia dr., Bors Katalin dr. Hosszú Éva dr.: Az alkaron végzett csontsűrűség-mérés módszereinek összehasonlító vizsgálata

Takács István dr., Bajnok Éva dr., Nagy Zsolt dr., Speer Gábor dr., Bori Zoltán dr., Kucsera Mária dr., Horváth Csaba dr., Kiss László dr., Lakatos Péter dr.: Az interleukin-1-receptor-antagonista protein génjének polimorfizmusa és a csontásványianyag-tartalom összefüggése postmenopausás nőknél

Speer Gábor dr., Cseh Károly dr., Bori Zoltán, Otto Dworak dr., Vargha Péter, Salamon Dániel dr., Winkler Gábor dr., Nagy Zsolt dr., Takács István dr., Kucsera Mária dr., Lakatos Péter dr.: A D-vitamin-receptor-gén BSMI polimorfizmusa korrelál az ERBB-2/HER-2 onkogén expressziójával humán rectalis daganatban

Tislér András dr., Andreas Pierratos dr., John D'Arcy Honey dr., Shelley B. Bull dr., Alexander G. Logan dr.: A hypertonia halmozódik a hyperuricosuriás veseköves betegek családtagjai között

Turbucz Piroška dr., Kiss Péter dr., Horkay Ferenc dr., Szokodi István dr., Selmeci László dr., Juhász-Nagy Sándor dr., Karádi István dr., Tóth Miklós dr., De Châtel Rudolf dr.: Szívbeteg perikardiális folyadékának endothelin tartalma és neutrális endopeptidáz aktivitása

Abonyi Margit dr., Tóth Tamás dr., Németh Zsófia Klára dr., Büki Béla dr., Bori Zoltán,

Nagy Péter dr., Horányi Margit, De Châtel Rudolf dr.: A krónikus hepatitis C gyógyítása napjainkban (1998-ban)
Fischer Mónika dr., Papp János dr., Kulka Janina dr., Zsiray Miklós dr., Szalay Ferenc dr., Kempler Péter dr.: Gastrointestinalis vérzés és vékonybélperforáció „néma” bronchuscarcinoma intestinalis metastasisai következtében. Esetismertetés

Medicus Universalis

1999. évi 4. szám

Fehér János dr., Lengyel Gabriella dr.: A krónikus hepatitisek diagnosztikája és terápiája

Törő Klára dr., Balogh Sándor dr., Barta Livia dr., Sótornyai Péter dr.: Hazai csecsemőkori hirtelen haláleseteinek postmortem vizsgálata

Ilyés István dr.: Qualitatív kutatási módszerek alkalmazása az egészségügyben és a háziiorvoslás

Kósa Ferenc dr., Harasztia Zoltán dr.: A háziiorvosok sürgősségi betegellátásának tapasztalata, eredmények, hibák és további feladatok

Csikós Ágnes dr., Végh Mária dr.: Betegjogok a háziiorvosi gyakorlatban az új egészségügyi törvény tükrében

Pecze Károly dr., Diós Erzsébet dr.: Anemiák II. vashiányos vérszegénység

MRE – INFO

1999. évi 3. szám

Az MRE és az Alapítvány hírei
Beszámoló az EULAR Állandó Bizottsági ülésekről

Gömör Béla dr.: Interjú Pajor Istvánnal (síbajnok, síedző, hegymászó, a quatraton szervezője és csípőarthroszidos beteg)

Bemutatkoznak a gyógyszergyártók:

Kéri Pharma

Hogyan élnek nyugdíjasaink:

Francsik János dr.: Levél a hegyről

Villáminterjú dr. Grétsy Lászlóval

Bergmann Annamária dr.: A XIV. EULAR Kongresszusról

Ortutay Judit dr.: MSD sajtótájékoztató Glasgow-ban

Polgár Anna dr.: 10 téma a reumatológiában, London 1999. június 24–25.

Lányi Éva dr.: Elrettentő esetek az osteoporosis ambulanciáról

Gáspáry Géza dr.: A láb mozgásszervi betegségei (Kovács Attila dr.)

Kiss Csaba György dr.: Sulfasalazin a rheumatoid arthritis kombinált kezelésében (összefoglaló referátum) (Kiss Csaba György dr.)

Osteologiai Közlemények

1999. évi 3. szám

Visszhang – IX. Osteologiai Napok

Németh Endre dr. interjúi: Szakmai beszélgetések az Osteologiai Napok ürügyén

Balogh Endre dr.: A térd régiójában lévő körülírt folyadékgyülemek radiológiai vizsgálata

Réti G. Péter dr.: A Hoffa-test ultrahang vizsgálata

Belyei Szabolcs dr., Szilágyi András dr., Schmidt Erzsébet dr., Szabó István dr.: Csontdenzitás változása gonadotrop releasing-hormon analógkezelés során

Marton Anna dr.: Az osteomyelitisek kórokozói

László Gábor dr.: A multivitaminok mellékhatásairól

Kitekintés

Pediáter

1999. évi 8. szám

Szekerés-Barthó J.: A progesteron-függő immunmoduláció szerepe a terhesség alatt

Herczeg I., Hajós E.: Piracetam kezelés hatásának vizsgálata diszlexiás gyermekeknél

Szabó I.: Grépfrút dzsusz – gyógyszerinterakció

A Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa

Szolnok, 1998. április 23–25.

IV. rész. Mentálhigiéné

Balázs J., Bekriné Szebenyi E.: Mentálhigiénés helyzet Jász-Nagykun-Szolnok megyében a Gyermekidegrendszertan beteganyag tükrében 1997-ben

Liszkaik Osváth E.: Speciális csoportmunka a javítóintézeti előzetes letartóztatásban

Megyesiné Kovács L., Benkő K., Kürti K., Labádi L., Vetró Á., Román F.: A serdülőkorú I. típusú diabetes mellitusos gyermekek énképének vizsgálata, összefüggésben a depresszió és az alkati szorongás szintjével

Csorba J., Rózsa S., Széll K.: Öngyilkossági kísérletet elkövetett, szuicidumról fantáziáló és nem szuicid depressziós serdülők összehasonlító vizsgálata

Csapó Á., Kálmán J., Juhász A., Raskó I., Janka Z.: Apolipoprotein E genotípus vizsgálata expresszív beszédfejlődési zavarban

Jávorka K., Viczián M., Cser J., Simon Gy.: A reumás lázról 20 éves megfigyelési idő alapján

Mogyorósy G.: 24 órás vérnyomás-monitorozás jelentősége a gyermekkori hypertonia diagnosztikájában

Szombathelyen, 1998. október 16–17-én tartott Konzultációs Napokon elhangzott előadásokból

Török É.: Az atopiás dermatitis

Török É.: Korszerű csecsemőápolás modern, abszorbens gélképző anyagok (AGM-t) és speciális nedvesség elvezető réteget tartalmazó, eldobható pelenkák alkalmazásával

Kassai E.: Rovarok és paraziták

Csanády K.: Gyermekkori gombás bőrbetegségek

Varga B.: Péter, a királykisasszony. Gondolatok a gyermekkori nemi identitás-zavarról

Antal K., Buncsik I.: A szülői jelenlét vizsgálata gyermekkorházban ápolott gyermekeknél. Kollegialitás és etika a 20. század végén, Budapesten

Nemzetközi mukopoliszaharidózis kongresszus, Bécs 1999. március 18–21.

BCG és tuberkulózis

Gyermekideggyógyászatunk története IV/2. rész

Szénágyi J., Szántó I., Kemény J., Fekete F.: Hirtelen halál csecsemőkorban

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-9349-449

Soha többé...

... nem tudjuk a világhírű General Electric cég hordozható ultrahangkészülékét ilyen kedvező áron szállítani Önnek. Akció 1999. november 30-ig!!!



Működési módok: B, M, B/B, B/M
Vizsgálófejek: elektronikus konvex és lineáris
Képernyő: 17 cm. átmérő
Mérések: távolság, felszín, kerület, idő, sebesség, pulzusfrekvencia
Számítások: szülészet, terhességi idő, magzatsúly, csípőízület, térfogat
Adatbevitel: lemosható, lehajtható kezelőfelület
Archiválás: videoprinter, videorekorder
Vizsgálófej opciók:
3,5 MHz konvex
5,0 MHz konvex
7,5 MHz lineáris
5,0 MHz lineáris
6,5 MHz endokavitális
3,5 MHz mikrokonvex (kardio)
Második vizsgálófej csatlakozó: opció
Súly: 9,8 kg.
Garancia: egy év
Szállítás: 4-6 hét
Gyártó: General Electric (USA)

Logiq 100 alapkészülék + 3,5 MHz hasi vizsgálófej
~~3.500.000,- Ft~~ helyett
2.500.000,-Ft

MEDICARE Kft. 1023 BUDAPEST, Ürömi u. 56. Tel.: 335-0956, 335-0957

 GE Ultrahang (GE Medical Systems készülékcsalád) magyarországi forgalmazó

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 1999. szeptember 1. szeptember 31. között törzkönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. hoz. engedély tulajdonos	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	mennyisége	
Videx 2 g por oldathoz	Pharmavit	didanozinum	2 g	HIV-fertőzés esetén adandó készítmény
Videx 4 g por oldathoz	Pharmavit	didanozinum	4 g	HIV-fertőzés esetén adandó készítmény
Primulex 5 mg tabletta	TEVA	selegilinium chloratum	5 mg	Dopaminerg szer
Prazosin Ethypharm 1 mg retard kapszula	Lab. Ethypharm	prazosinum	1 mg	Vérnyomáscsökkentő szer
Prazosin Ethypharm 2 mg retard kapszula	Lab. Ethypharm	prazosinum	2 mg	Vérnyomáscsökkentő szer
Prazosin Ethypharm 4 mg retard kapszula	Lab. Ethypharm	prazosinum	4 mg	Vérnyomáscsökkentő szer
Prazosin Ethypharm 6 mg retard kapszula	Lab. Ethypharm	prazosinum	6 mg	Vérnyomáscsökkentő szer
Klari UNO retard filmtabletta	ABBOTT	clarithromycinum	500 mg	Baktériumellenes szer
Revasc por injekcióhoz	Rhone Poulenc	desirudinum	15 mg	Trombózis megelőzésére szolgáló készítmény
Strepsils herbal lemon szopogató tabletta	Richter	amylmetacresolum dichlorobenzylicum	0,6 mg 1,2 mg	Gégészeti készítmény
Grunamox 750 mg tabletta ivóoldathoz	Grünenthal	amoxicillinum	750 mg	Baktériumellenes szer
Advantan krém	Schering	methylprednisolum	1 mg/1 g	Bőrgyógyászati készítmény
Advantan kenőcs	Schering	methylprednisolum	1 mg/1 g	Bőrgyógyászati készítmény
Advantan „Fett” kenőcs	Schering	methylprednisolum	1 mg/1 g	Bőrgyógyászati készítmény
Salhumin N gél	Bastian Werk	camphorum benzylicum nicotinicum hydroxyethylum salicylicum	5 mg/1 g 10 mg/1 g 50 mg/1 g	Izomfájdalom külsőleges kezelésére szolgáló készítmény
Salhumin N por fürdőhöz	Bastian Werk	aesculinum natrium humanicum acidum salicylicum	0,09 g/100 g 2,25 g/100 g 32 g/100 g	Izomfájdalom külsőleges kezelésére szolgáló készítmény
Salhumin por reumafürdőhöz	Bastian Werk	natrium humanicum acidum salicylicum	5,55 g/100 g 67 g/100 g	Izomfájdalom külsőleges kezelésére szolgáló készítmény
Veinamitol 3500 mg por oldathoz	Lab. Negma	troxerutinum	3500 mg	Kapilláris stabilizáló szer
Cyclo-Premella draszté	Wyeth-Lederle	conjugated estrogen medroxyprogesteronum aceticum	0,625 mg 5 mg	Nőgyógyászati készítmény
Controloc 20 mg bélben oldódó tabletta	Byk Gulden	pantoprazolum	20 mg	Protonpumpa inhibitor
Pirabene 1 g injekció	Ratiopharm	piracetanum	1000 mg	Nootropikum

Készítmény neve	Forg. hoz. engedély tulajdonos	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	mennyisége	
Emadine 0,05% szemcsepp	Alcon	emedastinum	0,50 mg	Allergiaellenes szer
Azopt 1% szuszpenziós szemcsepp	Alcon	brinzolamidum	10 mg	Glaucomaellenes szer
Aciclosan 200 mg tabletta	Chinoïn	aciclovirum	200 mg	Vírusellenes szer
Aciclosan 400 mg tabletta	Chinoïn	aciclovirum	400 mg	Vírusellenes szer
Aciclosan 800 mg tabletta	Chinoïn	aciclovirum	800 mg	Vírusellenes szer
Aethoxysklerol 0,5% F injekció	Kreussler Pharma	polidocanolum	150 mg/30 ml	Vírusellenes szer
Aethoxysklerol 1% F injekció	Kreussler Pharma	polidocanolum	300 mg/30 ml	Vírusellenes szer
Elohäst 6% infúzió 500 ml üvegpalackban	Fresenius	poly (0-2-hydroxyethyl) amyllum	30 g	Plazmapótló szer
Visocardin 50 mg tabletta	Slovakofarma	metoprololum	50 mg	Szelektív béta-receptor-blokkoló
Piroflam 10 tabletta	Lichtenstein	piroxicamum	10 mg	Nem szteroid gyulladásgátló
Piroflam 20 tabletta	Lichtenstein	piroxicamum	20 mg	Nem szteroid gyulladásgátló
X-Prep-75 oldat	Mundipharma	sennoSid B	150 mg (+20% felülmérés)	Hashajtó
Temodal 20 mg kapszula	Schering Plough	temazolamidum	20 mg	Daganatellenes szer
Temodal 100 mg kapszula	Schering Plough	temazolamidum	100 mg	Daganatellenes szer
Temodal 250 mg kapszula	Schering Plough	temazolamidum	250 mg	Daganatellenes szer
Telviran 800 mg tabletta	EGIS	aciclovirum	800 mg	Vírusellenes szer
Klacid 250 mg/5 ml granulátum 70 ml szuszpenzióhoz	ABBOTT	clarithromycinum	250 mg	Baktériumellenes
Biostin 50 NE injekció	Biogal	calcitoninum salmonis	50 NE	Calcitonin készítmény
Biostin 100 NE injekció	Biogal	calcitoninum salmonis	100 NE	Calcitonin készítmény

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetése után – kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáne OGYI Törzskönyvező Osztály
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok
**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos
pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

„Egyszer megkérdeztem a legmegelégedettebb munkástól az egyik krematóriumban, hogy mi okozza neki a legtöbb örömet munkája során. Azt felelte, hogy egészen el van bűvölve attól, hogy milyen sok megy be és milyen kevés jön ki. Azt gondoltam, hogy még sokkal elégedettebb lenne, ha állást ajánlanék neki az egészségügyben.”, írja Cochrane 1971-ben megjelent, a modern egészségügyi szemléletet megalapozó könyvében (*Effectiveness and Efficiency, The Nuffield Provincial Hospital Trust*). Véleménye szerint valamennyi hatékony egészségügyi szolgáltatást korlátozás nélkül biztosítani kell az ország valamennyi polgára számára, a nem hatékonyakat pedig célszerű elhagyni.

Nemigen akad ma már olyan szakember, aki ezzel a véleményével ne értene egyet.

Az anyagi források szűkössége miatt, harminc év elteltével hozzá kell azonban tennünk, hogy a költséghatékony szolgáltatásokat kell korlátozások nélkül biztosítani mindenkinek, a méltányosság és a társadalom értékítéleteinek megfelelően.

Nincs mindenre pénz, rangsorolni kell. A probléma viszont az, hogy a szakirodalom megfelelő forgatásával minden és mindennek az ellenkezője bizonyítható.

Vagy mégsem?

Hogyan állapítsuk meg azt, hogy melyik egészségügyi szolgáltatást támasztanak alá tudományos tények/bizonyítékok, és azoknak milyen a minősége? Hogyan keressünk szisztematikusan tudományos információkat? Mit tehetünk, ha az általunk összegyűjtött publikációk ellentmondó eredményeket közölnek? Hogyan mérhetjük az eredményeket? Hogyan végezzük a gazdasági elemzéseket, és hogyan interpretáljuk az eredményeket? Melyik gyógyszert és beavatkozást válasszuk? Hogyan rangsoroljuk az egészségügyi szolgáltatásokat? Hogyan készítsük elő a népegészségügyi döntéseket?

A könyv egy gyorsan fejlődő, változó, új szemlélet századvégi eredményeiről ad nagyon rövid összefoglalást. Ajánljuk a könyvet mindazon érdeklődőnek, gyakorló orvosnak, osztályos vagy intézményi vezetőnek, egészségpolitikai, népegészségügyi, finanszírozási, valamint a gyógyszer- és műszergyártás területén dolgozó szakembernek, aki döntéseit szeretné megalapozottá tenni.

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Könyvárúsítás hétfőtől csütörtökig 9-től 17, pénteken 15 óráig

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94. Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: springerkiado@mail.matav.hu

Gulácsi László

Klinikai kiválóság



Technológiaelemzés az egészségügyben



Springer



Springer

Megrendelőlap

(OH 99/47.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Gulácsi (szerk.): Klinikai kiválóság. Technológiaelemzés az egészségügyben* című könyvet példányban, 4450 Ft/példány áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a felmerülő postaköltséget rám terheli. Elfogadom, hogy az Orvosi Hetilap előfizetőjeként csak abban az esetben kaphatom meg a könyv vásárlásakor az előfizetőnek járó 20% kedvezményt, ha megrendelésem 1999. december 31-ig a kiadóhoz beérkezik.

.....
aláírás

HÍREK

Meghívó

A Fővárosi Szent István Kórház Tudományos Bizottsága tudományos ülést rendez.

Időpont: 1999. november 23., kedd, 14 óra.
Helyszín: Kultúrterem.

Program: Genetika a betegágnál

1. Prof. dr. Császár Albert (HIETE): Az arteriosclerosis genetikája

2. Dr. Raposa Tibor egyetemi magántanár: A haematoonkológiai betegségek genetikája

3. Prof. dr. Bősze Péter: Rákgenetikai tanácsadás

Üléselnök: Dr. Raposa Tibor egyetemi magántanár.

A Szolnoki MÁV Kórház és Rendelőintézet tudományos programja az 1999/2000. tanévben

1999. december 1-én, szerdán 18 órakor

Dr. Ormándi Katalin (SZOTE Radiológia Klinika): A Szolnoki MÁV Kórházban működő Mammaklinika első hónapjának tapasztalatai

Dr. Fontos Gyula (Urológiai osztály): Vese-daganatok kezelése

Dr. Vizkeleti József (Urológiai osztály): Felsőszintes hólyagdaganatok kezelése

Dr. Medgyes Csaba (Urológiai osztály): Következtetéseink 1200 ESWL kezelés után a kötítűs és kőhelyzet tükrében

Dr. Juhász Zoltán (Urológiai osztály): A prostatitisek kezelése

Gregorné Cserjési Mária (Urológiai osztály): Húgycső-katéterezés

Meghívó

A Korányi Sándor Társaság 1999. december 3-án (péntek, 10 óra) tudományos ülést tart.

Az ülés helye: Semmelweis OTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Tanterme (Budapest VIII., Korányi Sándor u. 2/a)

Téma: A gyógyszer- és klinikai alapkutatás és azok klinikai alkalmazása

Program:

10.00–10.05 Megnyitó –

Prof. dr. Ribári Ottó

10.05–10.35 A gyógyszer alapkutatás aktuális kérdései – Prof. dr. Magyar Kálmán (Semmelweis OTE Gyógyszerhatástani Intézet)

10.35–10.45 Hozzászólások

10.50–12.50 Az alapkutatás és a klinikum Az elmélet és annak alkalmazása a klinikai gyakorlatban

Kerekasztal-beszélgetés

Moderátor: Prof. dr. Szegedi Gyula (DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinika)

Résztevők: Prof. dr. Dobozy Attila (SZOTE Bőrgyógyászati Klinika)

Prof. dr. Horváth Eörs (POTE I. sz. Sebészeti Klinika)

Prof. dr. Muszbek László (DOTE Laboratóriumi Tanszék)

Prof. dr. Tulassay Tivadar (Semmelweis OTE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika)

13.00– Állófogadás

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000 Ft). Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziókat.

(1) 256-7076, (20) 9686-373, (1) 418-0270, (20) 9524-536

Minőségi orvosi rendelő Astoriánál több gyógyászati szakma számára bérbe vehető. Tel.: 267-1199 este 7 után, üzenetrögzítő van.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Szociális és Családügyi Minisztérium pályázatot hirdet a súlyos fogyatékosokat ellátó Reménysugár Rehabilitációs Intézet (Bp. XXII., Kápolna utca 3.) magasabb vezetői beosztásának (intézményvezetői) ellátására.

A munkakör betöltésének feltétele:

- felsőfokú szakirányú végzettség;
- gyermekorvos, gyermekpszichiáter vagy orvos,
- klinikai szakpszichológus vagy
- pszichológus,
- gyógypedagógus,
- szociálpolitikus,
- 5 éves vezetői gyakorlat,
- büntetlen előélet.

Bérezés a közalkalmazottak jogállásáról szóló 1992. évi XXXIII. törvény előírásainak megfelelően történik.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- a pályázó legfontosabb személyi adatait,
- szakmai életútját bemutató önéletrajzát,
- három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványát,
- az előírt képesítési és egyéb követelményeknek való megfelelést igazoló okiratok hiteles másolatát,
- az intézmény működésére vonatkozó főbb elképzeléseit.

A pályázatokat a Szociális és Munkaügyi Közlönyben való megjelenéstől számított 30 napon belül kell a Szociális és Családügyi Minisztérium Humánpolitikai Főosztálya (Budapest, Roosevelt tér 7-8. Pf. 609. 1373) címére kell beküldeni.

A pályázattal kapcsolatban tájékozódni lehet: Cziráki Andrea főtanácsosnál, Szociális és Családügyi Minisztérium, Szociális Szolgáltatási Főosztály, tel.: 331-9152.

A pályázat eredményéről – a beérkezési határidőt követő 30 napon belül – valamennyi pályázót értesítjük.

A Balatonfüredi Szívközpont Alapítvány DRC Kft. fiatal, angolul beszélő orvost keres.

Feladatkör:

- Klinikó-farmakológiai munka
- Részvétel az Oszteoporózis Centrum tevékenységében
- Epidemiológiai és genetikai vizsgálatok szervezése

Lehetőségek:

- Versenyképes jövedelem
- Továbbképzési lehetőség a molekuláris medicina területén
- Tudományos előremenetel (PhD) Jelentkezését írásban, szakmai önéletrajz kíséretében várjuk címünkre: DRC Kft., Balatonfüred, Pf. 85. 8231

A Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5-7) felvételt hirdet a Kórház Klinikai-Kémiai Laboratóriumába 1 fő szakorvos számára. Pályázati feltétel MOK tagság, magyar állampolgárság.

Bérezés a Közalkalmazotti bértábla alapján + KSZ szerinti pótlékok. A pályázatokat a 113/1992. (VII. 14) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdés alapján a megjelenést követő 30 napon belül a kórház orvosigazgatójához lehet benyújtani.

A Margit Kórház igazgató főorvosa (9300 Csorna, Soproni u. 64.) pályázatot hirdet az alábbi állásokra:

Pulmonológiai osztályra: 2 fő tüdőgyógyász szakorvos vagy szakvizsga előtt állónak.

Rendelőintézetben: 1 fő reumatológus szakorvos.

Bérezés a KJT szerint.

Orvosszálláson férőhelyet biztosítunk.

Pályázat benyújtható dr. Krizmanich Mária igazgató főorvoshoz.

A Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórháza főigazgatója (2026 Visegrád, Gizella-telep) pályázatot hirdet rehabilitációs osztályaira belgyógyász szakorvos (gastroenterológiai vagy geriátriai érdeklődésűeknek), reumatológus szakorvos állások betöltésére.

A pályázatokat (végzettséget igazoló oklevelek másolatával és szakmai önéletrajzzal felszerelve) kérjük dr. Radnai Zoltán főigazgatóhoz az intézet címére küldeni.

Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakáslehetőség is számításba jöhet, ill. munkába járáshoz Budapestről intézeti mikrobuszjárat biztosított.

Telefon: 06-26/397-012

A lázmérés most már mind az orvosok mind a páciensek számára lényegesen kényelmesebb.

A Braun ThermoScan segítségével a testhőmérséklet gyorsan meghatározható diagnosztikus paraméterré válik.

A percek gyakran örökkévalóságnak tűnnek. De a Braun ThermoScan Instant Thermometer segítségével a testhőmérséklet már egy másodperc alatt megmérhető a fülben.

A Braun ThermoScan infravörös technikával méri a dobhártya és az azt körülvevő szövetek által kisugárzott hőt. Így a test hőközponti változásai azonnal észlelhetők a végbél-mérőzés során fellépő időeltolódások vagy az orális méréskor észlelhető ingadozások nélkül. Kisgyermeknél különösen hasznos a Braun ThermoScan gyors és egyszerű mérési módszere.

A Braun ThermoScan segítségével a mérés kíméletes és higiénikus. A fertőzés kockázata kizárt, mivel a védőkupak cserélhető. Számos klinikai tanulmány bizonyította, hogy a Braun ThermoScan pontosan és megbízhatóan méri a testhőmérsékletet, így évről évre orvosok és nővérek millióinak munkáját segítheti. Amerikában a Braun ThermoScan több ezer kórházban és klinikán a mindennapi élet eszközei közé tartozik.

A Braun ThermoScan forgalmazói:

Kórházak részére:

Allegro Kft.

1135 Budapest, Szent László u. 95.

Tel.: 270-2107, Fax: 129-1854

Háziorvosok, gyermekorvosok, magánorvosok részére:

Nemzetközi Szív Gondozás Kft.

4017 Debrecen, Ibolya u. 13.

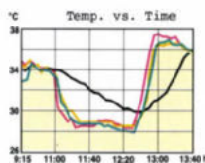
Tel./fax: (42) 465-000



Az infravörös technika a dobhártyán keresztül méri a testhőmérsékletet.



A Braun ThermoScan egy másodperc alatt, gombnyomásra méri és közli a testhőmérsékletet.



Klinikai tesztek bizonyítják, hogy a Braun ThermoScan a valós testhőmérsékletet méri időeltolódás nélkül.

BRAUN

ThermoScan

LÁZMÉRÉS EGY MÁSODPERC ALATT.

Dynalgic

- influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz
- fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak

centrálisan
az inger vezetését
blokkoló

perifériásan
a fájdalom kémiai
ingerképződését
gátló

megerősített
hatású fájdalom-
csillapító tablettá

20 db



acetilszalicilsav • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettá. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalicilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:

PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502

Orvosi Hetilap

295 Ft

48

99

A gyermekkori asthma bronchiale kórokának korszerű szemlélete

Cserháti Endre dr.

2675

TOVÁBBKÉPZÉS

A prosztaglandinokkal kapcsolatos újabb eredmények rövid áttekintése a szem biokémiájának és élettanának vonatkozásában

Kahán L. Ilona dr., Dekov Anna-Mária dr., Pálfalvi Mária dr. és Imre György dr.

2685

ÚJ DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

Synovialis sarcoma kettős jelölésű fluorescens in situ hibridizációs vizsgálata

Sápi Zoltán dr., Antal Imre dr., Túri András dr.,
Szendrői Miklós dr., Bodó Miklós dr.

2691

EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

Hasnyálmirigy-szigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban

Pánczél Pál dr., Külkey Orsolya dr., Luczay Andrea dr.,
Bornemisza Beryll, Illyés György dr., Halmos Tamás dr., Baranyi Éva dr.,
Blatniczky László dr., Mészáros József dr., Kerényi Zsuzsa dr.,
Gerő László dr., Tamás Gyula dr., Hosszúfalusi Nóra dr.,
Horváth Laura dr., Madácsy László dr., Romics László dr.,

2695

HORUS

A budapesti 1909-es Nemzetközi Orvoskongresszus szerepe a heveny feregnyúlvány-gyulladás (appendicitis) műtéti javallatainak pontosításában

Kiss László dr.

2703

ORVOSI SZAVAINK MITOLÓGIÁJA

Pharmakion

Lozsádi Károly dr.

2707

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

2709

BETEGTÁJÉKOZTATÁS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

2715

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2719

HÍREK

2736

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

2736



Springer

Markusovszky Alapítvány



ECZEMA és a fertőzés? ...

ECZIL krém

Ú j k o m p o z í c i ó !

fluocinolon

**erős gyulladáscsökkentő
antiallergiás
viszketéscsillapító**



**polividon-jód
komplex**

**baktericid
fungicid**

vízoldékony, nem alkoholos

Kombinált gyulladáscsökkentő és antimikrobás hatású krém. A fluocinolon fluorozott kortikoszteroid, amely erős gyulladáscsökkentő. A polividon-jód komplexből fokozatosan felszabaduló jód baktérium- és gombaölő hatású.

Hatóanyag: 0,025% (0,00375 g) fluocinolonum acetonidum, ill. 1% (0,15 g) polividonum iodatum 15 g krémben. Segédanyagok: nátrium-hidroxid, kálium-jodid, kálium-jodát, cetomakrogol – 1000, propilén-glikol, folyékony paraffin, cetilstearyl-alkohol, fehér lágy paraffin. **Javallatok:** Felülfertőzött gyulladáshoz kapcsolódó bőrbetegségek helyi kezelésére: pl. felülfertőzött dermatitis, ekzema, impetigo, egyéb kis kiterjedésű pyodermák, otitis externa.

Ellenjavallatok: Jódérzékenység, illetve a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység, hyperthyreosis, dermatitis herpetiformis, Duhring, radioaktív jódkezelést megelőzően, bőrtbc, syphillises, vírusos eredetű bőrelváltozás, terhesség, szoptatás időszaka, acne vulgaris, dermatitis perioralis, rosacea, acut, nedvedző bőrfolyamatok, kiterjedt, fekélyes elváltozások. Szem környékén, nyálkahártyán nem alkalmazható.

Relatív ellenjavallat: Atopiás dermatitis, pelenka dermatitis, nagy felületen történő rendszeres alkalmazása. **Adagolás és alkalmazás:** Az érintett bőrfelületet naponta 1-2-szer vékony rétegben kell bekenni. **Mellékhatások:** A jód tartalom következtében egyes esetekben előfordulhat bőr irritáció, esetleg allergia. Az erős hatású kortikoszteroid következtében előfordulhat bőratrophia, tartós alkalmazása szöveti atrophiat, szteroid purpurát, hirsutismust, striák fellépését és a kültakaró nagyfokú sérülékenységét eredményezheti. **Gyógyszerkölcsonhatások:** Higany tartalmú fertőtlenítőszerrel, benzoe - tinktúrával egyidejűleg nem alkalmazható.

Figyelmeztetés: Ha a gyulladás nem szűnik meg vagy súlyosbodik, a kezelést abba kell hagyni. Nagy felületen, hosszasan alkalmazva szisztémás hatást fejthet ki. Bár a polividon jód ép bőrről csak kismértékben szívódik fel, alkalmazása fokozott óvatosságot igényel látens hyperthyreosisban és más, főleg időskori pajzsmirigy megbetegedések esetén. Az Eczil krém ilyen esetekben csak kifejezett orvosi utasításra és ellenőrzés mellett alkalmazható.

Eltartása: hűvös helyen.

Megjegyzés: Vényre rendelhető

Csomagolás: 15 g krém (tubusban) (Wockhardt)

Hungarian Medical Journal

November 28, 1999. Volume 140. No. 48.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

The up to date view of aetiology of bronchial asthma in childhood

Cserhádi, E. 2675

POSTGRADUATE EDUCATION

A brief review of recent achievements concerning biochemistry and physiology of prostaglandins in the eye

Kahán, L. I., Dekov, A.-M., Pálfalvi, M., Imre, Gy. 2685

NEW DIAGNOSTIC METHODS

Dual fluorescence in situ hybridization analysis of synovial sarcoma

Sápi, Z., Antal, I., Túri, A., Szendrői, M., Bodó, M. 2691

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Detection of antibodies against pancreatic islet cells in the clinical practice

Pánczél, P., Külkey, O., Luczay, A., Bornemisza, B.,
Illyés, Gy., Halmos, T., Baranyi, É.,
Blatniczky, L., Mészáros, J., Kerényi, Zs.,
Gerő, L., Tamás, Gy., Hosszúfalusi, N.,
Horváth, L., Madácsy, L., Romics, L. 2695

HORUS

Role of the 1909 Year International Medical Congress in Budapest in indicating adequate surgery of appendicitis

Kiss, L. 2703

MYTHOLOGY OF OUR MEDICAL WORDS

Pharmakion

Lozsádi, K. 2707

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY

ACTUAL QUESTIONS OF PATIENT INFORMATION

FROM THE LITERATURE

NEWS

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,
félévre 6375,- Ft,
negyedévre 3190,- Ft.
Egyes szám ára 295,- Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 48. szám - 1999. november 28.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította - Established by
MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő - Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes - Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság - Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak - Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők - Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr.,
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézané dr.,
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület - Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.
és Sótónyi Péter dr.

Elnök - President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr.
(Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr.
(Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest, Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327. Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5989
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



TRI-REGOL®

JÓ VÁLASZTÁS, MERT

- *alacsony hormontartalmú*
- *fázikus készítmény,*
- *megbízható kontraceptív hatás, valamint*
- *kiváló cikluskontroll jellemzi, és*
- *széles korhatár között alkalmazható.*

JÓ VÁLASZTÁS, MIVEL

- *megújult – draszté formában,*
- *új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszer-tartótok is található a dobozban.*

JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- *a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tablettát került forgalomba,*
- *Magyarországon a fogamzásgátlót szedő nők 40%-a használja és*
- *a Richter Gedeon Rt. a világ 27 országába exportálja.*



„A virágnak megtiltani nem lehet...”!



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.

Tel.: 431-4000

Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:

RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály

1103 Budapest, Gyömrői út 44.

Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

A gyermekkori asthma bronchiale kórokának korszerű szemlélete

Cserhádi Endre dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)

Az utóbbi évtizedekben az atópiás megbetegedések és ezen belül az allergiás asthma előfordulása elsősorban a magasabb technikai civilizációjú országokban világszerte jelentős mértékben növekedett. Sok helyen 10–20 év alatt az asthmás betegek száma közel megduplázódott. A vizsgálatok számos adatot szolgáltatnak a betegség alapját képező genetikai elváltozásokról, de önmagában a genetikai anyag modifikálódása ennyire rövid idő alatt nem lehet felelős ezen változásokért. Tisztázódott, hogy a külvilági allergénnel kapcsolatos szenzibilizáció már a méhen belüli életben megkezdődik, és a születést követő legkorábbi csecsemőkorban is folytatódik. A lakáson belül található környezeti allergének, az extrauterin életben fellépő egyéb allergén terhelések, a táplálkozási tényezők, majd a vírusok okozta légúti hurutok – mind hozzájárulnak az atópiás érzékenység elterjedéséhez. A civilizációs ártalmak szerepet játszanak abban, hogy immunrendszerünkben a T helper 2 típusú sejtek és ezzel az atópiás történések dominánsakká váljanak. Úgy tűnik, hogy az egyébként kedvező körülmények, mint az infekciós betegségek csökkenése, a védőoltások elterjedése, a jobb higiénés viszonyok, a „nyugati típusú életmód” szintén hozzájárul az immunrendszer atópia irányába történő manipulálásához. A meglévő ismeretek még csak igen szerény mértékben teszik lehetővé a kedvezőtlen folyamatok ellen ható profilaxist.

Kulcsszavak: atópiás megbetegedések, allergiás asthma, az asthma kórokai

Az asthma bronchiale a gyermekkor leggyakoribb krónikus betegsége, a felnőtteknél is igen jelentős számban fordul elő. A betegség okairól és patomechanizmusáról jelentős mértékű ismeretanyag gyűlt össze az utolsó tíz évben – ennek ellenére a kórkép egyre több embert sújt, és ezen „epidemiológiai robbanás” ellen alig tudunk valamit tenni. Remélhető, hogy a betegséggel kapcsolatos ismeretek további bővülése majd eljuttat bennünket a hatásos prevenció és a végleges gyógyulás kitűzött céljának eléréséig.

A kórkép terjedése a fejlett országokban a legkifejettebb, éppen ott, ahol a lakosok a legújabb gyógyszerekhez és az orvosi ellátáshoz egyébként jól hozzáférnek.

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány.

The up to date view of aetiology of bronchial asthma in childhood. In the last decades atopic diseases and among them the incidence of atopic asthma has increased significantly worldwide, first of all in countries of higher technical civilisation. In many places the incidence has doubled in 10–20 years compared to the previous period. The investigations have provided a lot of new data about genetic alterations in the background of the disease but the modifications in the genetic material cannot be responsible for the increased frequency of the disease in such a short time. It has become clear that sensibilisation in connection with allergens begins in the fetus and continues in the early period after birth. Environmental allergens, especially indoor ones, the allergen burden in extrauterine life, the nutrition factors and later airway inflammations caused by virus – all contribute to the spread of atopy. The harms of civilisation contribute to the dominance of T helper 2 cells and therefore to atopy in our immunosystem. It seems, that otherwise useful components like the decrease of infective diseases, vaccinations, better hygienic conditions and „western” lifestyle also manipulate our immunosystem in the direction of atopy. Our existing knowledge can provide prophylactic tasks against unfavourable processes only to a very small extent.

Key words: atopic diseases, allergic asthma, pathogenesis of asthma

Az egyén számára a betegség súlyos terhet jelent, jelentősen rontja az életminőséget. A betegek egy részénél a tüdő szöveti szerkezete kórosan átépül és a légzésfunkciók véglegesen megromlanak. Gyermekknél kivételosen okoz halált, a felnőtteknél viszont gyakran, különösen a keringési rendszer egyidejű megbetegedései esetén.

A társadalmat is súlyosan érinti a kórkép: Nagy-Britanniában 322–686 millió fontra becsülik az évenkénti ráfordítást, amely összeg 120–250 milliárd forintnak felel meg (3,73), az USA-ban pedig évi 5,5 milliárd dollárt (kb. 1300 milliárd forint) költenek erre a betegségre (80).

A probléma világméretére utal, hogy 1997 szeptemberében a tekintélyes *Time* című amerikai hetilap címlapján oxigénellátásra szoruló asthmás beteget látni és a lap belsejében jelentős terjedelmet szentel ezen betegség fontosságának: a szerkesztők, illetve az általuk megszólaltatott szakemberek véleménye szerint 150 millió embernek „nincs elég levegője” a világon az asthma miatt.

1. táblázat: Asthma-prevalencia Európában gyermekeknél (a 25. irodalom alapján szerkesztve)

Ország	Vizsgálat éve	Szerző	Prevalencia (%)	Megjegyzés
Franciao.	1989	Charpin és mtsai (14)	6,7	interjú, bőrpróba, asthmakimutató
Franciao.	1993/94	Annesi és mtsai (5)	6-8	multicentrikus, 6-7 évesek
			10-18	multicentrikus, 12-15 évesek
Nagy-Brit.	1990	Luyt és mtsai (50)	13	orvosok által kitöltött kérdőív
Nagy-Brit.	1992	Strachan és mtsai (72)	13,1	interjú és orvos által kitöltött kérdőív
Németo.	1989/94	von Mutius és mtsai (76)	5,2	kérdőív, légzésfunkció, bőrpróba, total IgE
Németo.	1989/90	Dold és mtsai (20)	7,6	kérdőív és orvos által kitöltött kérdőív
Németo.	1989	Wjst és mtsai (81)	10,6	kérdőív, légzésfunkció, bőrpróba
Portugália	1985	Nunes és mtsai (58)	3,2	kérdőív, vizsgálat, légzésfunkció
Portugália	1995	Pinto és mtsai (62)	11,0	kérdőív, 6-7 évesek
			11,8	kérdőív, 13-14 évesek
Portugália	1996	Moraís-Almeida és mtsai (54)	15	kérdőív, bőrpróba, 6-10 évesek
Spanyolo.	1991	Munoz-Lopez és mtsai (55)	6,4	kérdőív szülőkkel 4-17 évesek
Svédó.	1991	Aberg és mtsai (1)	5,7	kérdőív szülőkkel, interjú és bőrpróba egy részüknél
Svájc	1990	Sennhauser és mtsai (67)	17,5	kérdőív szülőkkel 7, 12, 15 évesek

Epidemiológiai adatok

A betegség régebbi előfordulására vonatkozóan támaszkodhatunk a SOTE I. Gyermekklinikáján őrzött régi dokumentumokra, amelyek a múlt század 30-as, 40-es éveire vonatkoznak és a *Schoepf-Merei*, majd *Bókai János* által vezetett Pesti Szegénygyermek Kórház akkori adatait tartalmazzák. Ezekből kiderül, hogy 5 év alatt mindössze 13 olyan gyermek jelent meg a gyermekórházban – mely akkor Pest egyetlen ilyen jellegű intézménye volt –, akinek az orvosok obstruktív jelenségeket észleltek. Hozzá kell tenni, hogy a leírásokból, *Schoepf-Merei* tankönyvéből és más egyéb akkori dokumentumokból teljesen világos, hogy a betegség felismeréséhez szükséges ismeretek és fizikális vizsgálati gyakorlat birtokában diagnosztizálták ezeket a betegeket (18). Még a mi századunk első harmadában is Bókai János tankönyvében, a tüdő betegségeiről írt, Flesch Ármin által elkészített fejezet kérdésesnek tartja, hogy asthma egyáltalán előfordul-e gyermekeknél (28).

Az ötvenes években az asthmát egyre gyakrabban diagnosztizálják a SOTE I. Gyermekklinikáján és a helyzet ugyanez az ország többi, gyermekeket kezelő intézetében. A magyarországi 18 év alattiakra vonatkozó statisztikai adatok döntően orvosok által diagnosztizált asthma bronchialérra vonatkoznak, és ezek a 70-es években néhány tizedszázalékos előfordulást jeleztek. Ha az utóbbi évekből származó adatokat áttekintjük, 2% körüli előfordulással számolhatunk (24, 32). A 14-18 éves serdülőkre vonatkozó adatok bőrpróban, fizikális vizsgálaton és kérdőíven alapszanak: 6,1%-os a prevalencia (31).

A magyarországi felnőttekre vonatkozó adatok – szintén sok bizonytalansággal – hasonló előfordulási nagyságrendre utalnak.

A világ más részeiről és Nyugat-Európa országaiból ennél sokkalta magasabb, akár 10% fölötti gyermekkori előfordulást is észlelnek az asthma bronchialérra vonatkozóan (16). Az 1997-ben kiadott Európai Fehér Könyv az Allergiáról (25) elsősorban az Európai Unió tagállamaiban regisztrált asthmás és egyéb allergiás betegségekről számol be, de közöl adatokat más európai országokból is (1. táblázat). A magas – akár 10% fölötti – asthma előfordulásán túl azt is megállapítja, hogy ezen be-

tegség a megbízható adatok szerint egyre gyakoribbá válik, és ugyanazon a területen jól összehasonlítható módszerekkel végzett vizsgálatok szerint 10-15 év alatt az asthmások száma a legtöbb helyen jelentősen emelkedett (2. táblázat). Az USA-ból hasonló mértékű változásokról számoltak be (30).

Amikor az adatokat összehasonlítjuk, természetesen nem szabad elfelejteni, hogy a kérdőívekre a betegek, illetve szülők által adott válaszok általában magasabb százalékban jeleznek légúti obstruktív betegséget, mint azok a felmérések, amelyekben a kiszűrt betegeket megvizsgálták, náluk allergiára, légzésfunkcióra vonatkozó laboratóriumi vizsgálatokat is végeztek.

Valamennyi epidemiológiai adat arra utal, hogy a technikai civilizáció magas fokán álló országokban az asthma és az egyéb atópiás betegségek (szénanátha, allergiás conjunctivitis, atópiás dermatitis stb.) előfordulása gyakoribb, mint a világ szegényebb, fejletlenebb részein. Felmerülhet, hogy ezeken a területeken az orvostudomány szerényebb lehetőségei miatt nem találják meg és nem regisztrálják ezeket a gyermekeket. Ezeket a lehetőségeket úgy kívánták kizárni, hogy az epidemiológiai vizsgálat során azonos módszerrel, ugyanazon kérdőívvel, gondosan egységesített nyelvezet segítségével állapították meg az asthma és a többi atópiás betegség előfordulását összesen 56 országban. Erről a vizsgálatról (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC) már részleges eredményeket is közöltek (43). Itt a 13-14 évesekre vonatkozó adatokat ismertetem. A gyermekek, illetve szüleik kérdőíveket töltöttek ki, más vizsgálat azonban nem történt náluk. A variabilitás az országok között rendkívül nagy volt, az asthma előfordulása 1,6% (Indonézia) és 30,6% (Nagy-Britannia) között mozgott. A legmagasabb előfordulást Nagy-Britanniában, Új-Zélandban, Ausztráliában, Írországból és Kanadában találták, míg a legalacsonyabbakat Indonéziában, Albániában, Romániában, Grúziában és Görögországban. Magyarország nem vett részt ezen vizsgálatban.

A rendkívül jelentős mértékű változás az asthma (és az atópiás betegségek) gyakoriságában, a néhány évtized alatt kialakult népbetegség-jelleg szükségessé teszi, hogy gondosan vizsgáljuk azon okokat, amelyek ezt a helyzetet létrehozták.

A közlemény további részében a genetikai tényezőktől a gyermekkorig terjedően azokat a kiváltó okokat kívánom tárgyalni, amelyek az asthma szempontjából fontosak és bizonyítottan tekinthetők.

2. táblázat: Asthma-prevalencia változása Európában gyermekeknél (a 25. irodalom alapján szerkesztve)

Ország	Vizsgálat éve	Szerző	Prevalencia	Megjegyzés
Nagy-Brit.	1964	Ninan és mtsai (57)	4,1	kérdőív a szülőknek
	1989		10,2	kérdőív a szülőknek
Nagy-Brit.	1994	Omran és mtsai (60)	19,6	kérdőív a szülőknek
	1973		4,2	kérdőív, légzésfunkció
Nagy-Brit.	1988	Burr és mtsai (11)	9,1	kérdőív, légzésfunkció
	1978		11,1	kérdőív a szülőknek
Nagy-Brit.	1991	Anderson és mtsai (4)	12,8	kérdőív a szülőknek
	1981		2,0	levél a szülőknek
Norvégia	1981	Skjonsberg és mtsai (70)	4,2	levél a szülőknek
	1993		2,5	kérdőív a szülőknek
Svédó.	1979	Aberg és mtsai (2)	5,7	bőrpróba és interjú egy részüknél
	1991		1,7	interjú és vizsgálat 4–6 éveseknél
Svájc	1968	Varonier és mtsai (74)	2	interjú és vizsgálat 15 éveseknél
	1981		1,9	interjú és vizsgálat 15 éveseknél
	1968		2,8	interjú és vizsgálat 15 éveseknél

3. táblázat: Kromoszóma-eltérések és atópiás jelenségek közötti összefüggések

Szerző	Marker	Hatás	Megjegyzés
Marsh és mtsai (51)	Kr.-6p, HLA lokus	Válasz spec. allergénekre	USA fehér lakosság vizsgálata
Cookson és mtsai (15)	Kr. 11q13, marker D11S97	Atópia, magas IgE, pozitív bőrpróba és RAST-vizsgálat	Autosomalisan domináns öröklésű, atópiás családok, Nagy-Britannia
Shirikawa és mtsai (68)	Leucin substitúció a 181. helyen a magas affinitású IgE-receptor β -láncán	allergiás asthma	Japán asthmás családok vizsgálata
Marsh és mtsai (52)	Kr. 5q31 az IL4 gén cluster	total IgE-válasz	Az ámis szektárhoz tartozók az USA-ban
Meyers és mtsai (53)	Kr. 5q31 az IL4 gén cluster	total IgE-válasz	Holland családok asthmás szülőkkel
Sandford és mtsai (65)	Kr 11q, a magas affinitású IgE-receptor β -lánc	atópiás betegségek	Japán családok

Genetikai hatások

Az asthma és az atópia halmozott előfordulása családokban jól ismert tény – erről számos közlemény található a szakirodalomban. Saját betegeinknél végzett megfigyelések is igazolták, hogy asthmás betegeink családjában 29%-ban szerepelt az elsőfokú hozzátartozók között atópiás anamnézis (17). Ha megfordítjuk a kérdést és azt vizsgáljuk, hogy volt asthmás betegeink gyermekeinél milyen gyakran fordul elő atópiás betegség, akkor azt találjuk, hogy összesen 195 asthmás páciens 311 saját gyermeke között 26,7%-ban atópiás betegség, leggyakrabban asthma, illetve recidiváló obstruktív bronchitis regisztrálható (19).

A probléma genetikai megközelítése többféleképpen lehetséges. A hagyományos genetikai vizsgálata a családban a vérrokonok között előforduló hasonló jellegű megbetegedéseket, továbbá elemzi az egyetű ikreknél észlelhető azonosságokat és különbségeket. Különböző adatok arra utalnak, hogy egy atópiás elsőfokú hozzátartozó kb. 25%-os valószínűséggel jelenti atópiás betegség felépését, több ilyen hozzátartozó kb. 50%-os előfordulással jár, és ha mindkét elsőfokú rokonnak azonos atópiás betegsége van, például mindkét szülő asthmás, ez a valószínűség 70–80% is lehet.

Az ikervizsgálatok is hasznos eredménnyel jártak. 1480 svéd ikerpár vizsgálata azt mutatta, hogy az egyetű ikreknél 33–76%-os tüneti azonosságot lehet találni az atópiás betegségeket illetően. Különmű és így természetesen kétetű ikrek közül a fiúknál gyakoribb az asthma és a szénanátha, míg a lányoknál inkább ekcémát észlelnek (22). Mindez a genetikai és a környezeti faktorok együttes szerepét és még a nemhez tartozás fontosságát is igazolja. A családvizsgálatok alapján a szerzők egy része autoszomalisan domináns öröklésű betegséget tart valószínűnek (25).

Az újabb technikával végzett kromoszómavizsgálatok azt mutatják, hogy az atópiára, illetve asthmára jellemző klinikai és laboratóriumi (magas total IgE, kimutatható specifikus IgE, pozitív azonnali típusú bőrpróbák, asthmára jellemző légzésfunkciós leletek) eltérések összefüggenek egyes génekben észlelhető eltérésekkel, variánsokkal (3. táblázat).

A legpontosabban igazolt eltérések az 5. és 11. kromoszómán találhatók. A vizsgálatok általában olyan családokban történtek, ahol atópiás betegség halmozottan fordult elő, illetve gyakori rokonházasságokat felmutató zárt etnikai, illetve vallási közösségekben. A 3. táblázatban szereplő válogatott adatok túlmenően a 4-es, 6-os, 13-as, 16-os kromoszómákon is ta-

láltak olyan elváltozásokat, amelyek az atópia, illetve asthma jellemzőivel összefüggtek.

Egyes, a 11-es kromoszómán leírt elváltozások és a klinikai kép közötti kapcsolatok elsősorban anyai oldalról történő öröklés esetén voltak bizonyíthatók (15, 65).

Az 5q31-es kromoszóma locuson talált eltérések olyan „citokin clusterre” utaltak, ahol az interleukin-4, interleukin-5, interleukin-13, a granulocita-monocita kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) szerzőző génjei egymás közelében találhatók (52, 53). A vizsgálok a β 2-adrenoceptornál a betegség súlyosságával összefüggő eltéréseket, variánsokat találtak az Arg/Gly16. és Gln/Glu27. helyen levő aminosav-szekvenciákban (52, 53).

A szerzők általában megegyeznek abban, hogy a genetikai anyagban levő elváltozások önmagukban nem lehetnek felelősek az asthma és atópia genetikai robbanásáért, mivel néhány évtized – alig több mint egy generáció alatt – ilyen változás nem következhet be; egyéb tényezők szerepét kell feltételeznünk (25).

Az intrauterin szenzibilizálódás

Az interauterin életben ható allergének már nagymértékben meghatározzák, hogy az atópiás hajlamú egyén mivel szemben válik szenzibilizálttá. Bizonyos meg-alapozottsága van azon törekvéseknek, hogy egyes allergéneket minél korábban, lehetőleg már az intrauterin élettől kezdve kiiktassanak a magzat, illetve csecsemő életéből, remélve, hogy ezen szenzibilizációt így megakadályozhatják.

A legtöbb vizsgálat az otthoni, lakáson belüli környezet fő allergénjeire – a házipor-atkára a lakásban tartott állatokra – vonatkoznak. Hasonló törekvések vannak az élelmiszerekkel, elsősorban tejjel és tojással történő allergizálódás korai megelőzésére. Végül a külső környezet – levegőben szálló pollenek stb. – korai allergizáló hatásának vizsgálatára is vannak törekvések. Ismeretes, hogy a 18. gesztációs héttől kezdve a magzatnak már érett keringő T-sejtjei vannak és ennek következtében, ha az anyán keresztül antigéninger éri, szenzitizáció kezdődhet el nála. A southamptoni munkacsoport kimutatta, hogy a köldökzsinórvérben a születéskor már a mononukleáris sejtek szenzibilizáltak, ha a terhesség 22. hetétől kezdve ható erőteljes allergénnel érintkezik a magzat (45, 78).

A házipor-atka-allergén magas szintje a lakásban – az intrauterin és az extrauterin életben egyaránt korai szenzibilizációt okoz.

Régebbi adatok szerint 2 μ g házipor-atka/1 g házipor, fő-allergén (Der p 1) már szenzibilizációt indíthat meg; újabb adatok szerint már 0,5 μ g/1 g házipor is káros hatású lehet (71). Az igen erőteljes atka elleni küzdelem – atkaölő szerek, kárpitok és szőnyegek csökkentése, igen alapos porszívózás, takarók mélyhűtőben történő atkátlanítása stb. – bizonyos fokú hatékonyságot mutatott a szenzibilizálódás megelőzésében. Kétség-telenül jelentős mértékű házipor-atka-allergén-csökkentést lehetett elérni azon terhes nők környezetében, ahol ezen rendszabályokat alkalmazták. A különböző helyekről – ágybetét, szőnyeg, kárpitozott bútor stb. – vett porminták házipor-atka-allergén-tartalma 0,6–5,5 μ g/1 g por volt egy vizsgálatban és ezt a tisztító és atkaölő eljárásokkal, valamint a páratartalom

csökkentésével 0,5 μ g/1 g por alá lehetett csökkenteni. Azon terhes nők lakásában, ahol ezeket az eljárásokat nem alkalmazták, a házipor-atka-koncentráció az évszaknak megfelelő ingadozást mutatta, de a gyermek megszületése után is még 1,0–3,5 μ g/1 g házipor-szinten volt az említett különböző berendezési tárgyakban (29).

Egyes adatok szerint már a 17. terhességi hét után a magas nyírfa-pollen-expozíció hatást gyakorolt az újszülött szenzibilizáltságára (45).

Azok a vizsgálatok, amelyeknél az atópia szempontjából fokozott kockázatú magzat anyja a terhesség alatt vagy a szoptatási periódusban speciális-allergénszegény-diétát tartott, kétes eredmény adtak. Eliminációs diéták, mint például a tehéntej elkerülése, szója-protein, hal, dió, tyúktojás stb. eliminációja nem voltak meggyőzően hatásosak. Egyes szerzők ugyan leírták, hogy ezeknek a csecsemőknek és kisgyermeknek kevesebb atópiás tünete lett, mások viszont azt találták, hogy a terhes asszony súlyt veszített és még kifejezett táplálási zavar is kialakulhatott náluk (26, 27, 37, 69).

A vizsgálatok azt mutatták, hogy bár az atópiás betegségek megjelenése késleltethető vagy a tünetek súlyossága mérsékelhető ezen eljárásokkal, a később kifejlődő asthmára kedvező hatás nem mutatható ki (27, 36, 38, 83).

Az újszülöttkorban jelentkező hatások

Az újszülöttek között hasznos lenne megtalálni azokat, akiknél az asthma vagy egyéb atópiás megbetegedés kifejlődése az átlagosnál valószínűbb. A Német Multi-centrikus Atópia Vizsgálatban a szerzők kidolgozták a különböző klinikai és immunológiai paraméterek prediktív értékét (8). A vizsgálati hipotézis szerint azokat az újszülötteket tartották magas kockázatúknak, akiknél a köldökzsinórvér IgE-szintje az átlagosnál magasabb. Ebben a vizsgálatban ezt a határértéket $> 0,8$ kU/l-ben határozták meg, és olyan újszülötteket vontak be a megfigyelésbe, akiknek közvetlen családtagjaik között legalább két atópiás egyén volt. A vizsgált újszülöttek között 38% tartozott ebbe a fokozott kockázatú csoportba. Megállapították, hogy a fiúk gyakrabban mutatnak magas IgE-szintet, mint a lányok. A köldökzsinórvér IgE-szintje és a terhesség alatti dohányzás között szoros korreláció van, azaz a dohányzó terhesek újszülöttjeinek magasabb az IgE-szintje. Ez jól jelezte, hogy egy-, illetve két éves korban kik lesznek allergénnel szemben szenzibilizáltak, azaz mutatnak például pozitív bőrreakciókat. Ugyanakkor az atópiás betegség megjelenése és a köldökzsinór IgE-tartalom között nem volt egyértelmű az összefüggés.

Megállapították, hogy számos atópiás szülőtől származó magas köldökzsinór IgE-szintet mutató újszülöttről nem lesz atópiás beteg, ugyanakkor a vizsgálatban szereplő 62% nem fokozott kockázatú újszülöttről sokan atópiás betegségben szenvednek. Mindez arra int bennünket, hogy ezen újszülöttkori atópiás gyanú alapján ne kezdjünk el bonyolult, drága és nehézkes rendszabályokat, amelyek a családot megterhelik és értékük kétséges.

A szerzők egy része arra a következtetésre jut, hogy a köldökzsinór IgE-tartalomnak az atópia szempontjából

szerény az előjelző értéke (46). Az atópiás családi anamnézist viszont úgy tekinthetjük, mint a fokozott kockázat hasznos jelzőjét, amelynek feltárása egyszerű és külön költségekkel nem jár (35).

A kora- és éretlen újszülöttek vagy azok, akik ezen időszakban súlyos heveny megbetegedésben szenvednek, a lehetséges tüdőkárosodás miatt többek között obstruktív légúti megbetegedések fokozott kockázatu jelöltjei. Különösen a gépi lélegeztetés, a következményes bronchopulmonalis dysplasia a későbbi légzésfunkciós értékek beszűkülésével és a légúti obstrukciós betegség nagyobb valószínűségével jár.

A bronchopulmonalis dysplasiában szenvedőknél még évek múlva is alacsonyabb légzési volumenek találhatóak, összehasonlítva a hasonló súlyú koraszülöttekkel és éretlenekkel, akiknél nem fejlődött ki ez az állapot (48). A később fellépő obstruktív légúti betegségek az újszülötteknél végzett gépi lélegeztetés időtartamával mutatott szoros korrelációt (33). Kis súlyú újszülöttek vizsgálata azt mutatta, hogy a maradandó következmények inkább a dysaturussággal, mint a koraszülöttséggel függnek össze (82). A következmények tartós voltát igazolja, hogy a 2500 g alatt született férfiaknál még 59–70 éves korban is csökkentebb tüdővolumeneket találnak a magasabb születési súlyúakhoz képest (6).

A csecsemőkorban ható tényezők

A klinikai tapasztalat és az állatkísérletek egyaránt azt mutatják, hogy az élet első néhány hónapja nagyon fontos a későbbi szenzibilizáció, az atópiás megbetegedés és főleg az asthma szempontjából. Egyes allergénekkal szemben az élet első hónapjaiban kifejlődhet a szenzibilizáltság. Ezen allergének eredete nagymértékben különböző (házipor-atka, állati szőr és toll, pollen, étel stb.) és a klinikai válaszok is sok variánst (tüszögés, nehézlégzés, köhögés, szemtünetek, gyomor-bél-panaszok, bőrelváltozások) mutatnak.

Egerekkel végzett kísérletek azt igazolták, hogy a fiatal állatokban kis mennyiségű parlagfű- vagy házipor-atka-allergén nem szenzitivizációt, hanem inkább „immunológiai toleranciát” vált ki. Két-három héten keresztül átmeneti IgE típusú választ találtak és később specifikus IgG- és/vagy IgA-válasz, valamint alacsony antigénspecifikus T helper sejt memória maradt meg. Ezen antigénre ezek az állatok nem adnak specifikus IgE-választ a továbbiakban.

Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az élet első hónapjaiban majdnem mindegyik gyermek alacsony szintű IgE típusú választ ad ételallergénekre, majd valamivel később ugyanez történik inhalatív allergénekkal. Ez a reakciós forma átmeneti és az esetek nagy részében eltűnik. Ugyanakkor a gyermekeknek egy kisebb csoportjában megmarad: ők valószínűleg életük későbbi szakaszában allergiás, atópiás megbetegedési tüneteket mutatnak (40, 59).

Ismeretessé vált, hogy a T helper típusú sejteknek és az általuk meghatározott citokinprofilnak az immunológiai történések szempontjából fontos szerepük van. A T helper 1 jelölésű sejtek elsősorban a mikrobiológiai védekezés, a T helper 2 sejteknek az atópiás történések szempontjából van funkciójuk. Embereknél ez azt jelen-

ti, hogy egész sor immunológiai interakció zajlik le az antagonisztikus T-sejtek között, amíg ennek eredményeként Th1 vagy Th2 típusú dinamikus egyensúly vagy valamelyik fajta dominanciája alakul ki. Ennek eredménye lehet a megmaradó vagy eltűnő reakció egyes allergénekkal szemben, és ez a reakciós típus az egész életre megmaradhat (40, 41, 59).

A korai csecsemőkorban már említett allergének közül igen fontos a lakásban talált házipor-atka fő allergénje (Der p 1). Ennek mennyisége és a kialakuló pozitív bőrpróba, valamint specifikus IgE típusú ellenanyag között szoros összefüggést találtak; hasonló volt a helyzet a macskák fő allergénje (Fel d 1) és a gyermekeknél talált bőrpróbák és specifikus IgE-szint között (79). A már kialakult allergénérzékenységnél az allergén távlatása határozott klinikai javulást okozott (56, 61).

Az allergén állati szőrök elkerülése eléggé nehéz feladat. Skandináv otthonokban végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy minden lakásban kimutatható a macskaszőr fő allergénje (Fel d 1) és a kutyaszőr fő allergénje (Can f 1), ha van, vagy ha volt ilyen állat a családban, de akkor is, ha sohasem volt. Természetesen az allergénmennyiség szignifikánsan magasabb akkor, ha van ilyen háziállat a lakásban, mint azoknál, akik már túladtak az állaton; ezen volt állattulajdonosok otthonában viszont szignifikánsan több az állati antigén, mint azoknál, akiknél sohasem volt ilyen állat (23). Más vizsgálat szerint az iskolában és egyéb közösségi helyeken macska- és kutyaszőr-allergén kimutatható, mert ezt az állattulajdonos családok gyermekei oda behurcolják, és így az is érintkezik velük, akinek nincs ilyen állata (7). A háziállatokkal kapcsolatos megfontolásokról azt is figyelembe kell venni, hogy azok eltávolítása után hónapok telnek el, amíg az allergénmennyiség a lakásban lényegesen csökken (47).

Mindenesetre az atópiás rizikójú csecsemőnél a szenzibilizálás elsődleges elkerülését szolgálja, ha a lakásban nincs szőrös, illetve tollas állat.

Érdekes összefüggéseket találtak a születés hónapja, illetve az akkor domináns allergénterhelés és a később kialakult szenzibilizáltság között. Saját tapasztalataink szerint a fűpollenekkel szembeni szenzitivitás gyakoribb volt, olyan asthmás betegeinknél, akik a fő pollenszezon alatt vagy közvetlenül előtte születtek (9); ilyen megfigyeléseket más allergénekkal (például fa, gyomnövény stb.) kapcsolatosan mások is tettek.

Többszörösen vizsgált kérdés a csecsemő táplálása allergiás veszélyeztetettség szempontjából. Csecsemőkben az allergiás tünetek legtöbbször ételallergénekkal szemben jelentkeznek, elsősorban a tehéntej és a tyúktojás jön szóba. Ennek a korai szenzitivizációnak a kikerülésére gyakran ajánlanak profilaktikus szabályokat. Egy vizsgálat szerint atópiára hajlamos csecsemőknél a tehéntej-fehérje kiiktatása az élet első négy hónapjában a következő eredménnyel jár: egyéves korában 7,1%-uk volt pozitív tojásra és ez szoros összefüggést mutatott hétéves korban az asthmával, házipor-atka-bőrtesztel és a szérum-IgE-szinttel. Maga a tehéntejfehérje-kiiktatás nem csökkentette az asthma kialakulását, de úgy tűnik, hogy az egyéves korban észlelt tojás-pozitivitás súlyosabb atópiás hajlam jele (12).

A kizárólag (fél éves korig) anyatejesen táplált csecsemőknél a tehéntejfehérje-allergia ritka; ugyanakkor álta-

lában az a kis mennyiségű tehéntejfehérje, amely átjut az anyatejbe, inkább toleranciát, mint allergiás szenzitivitást hoz létre. Azoknál a fokozott kockázatú csecsemőknel, akiket kizárólag anyatejjel és/vagy erősen hidrolizált tápszerekkel táplálnak az életnek legalább első négy hónapja során, a tehéntejfehérjével szembeni allergia egészen a négyéves életkorig megfigyelve, szignifikánsan ritkább; ugyanezeknél a gyermekeknél az atópiás dermatitis sem annyira gyakori (34).

Lucas és mtsai (49) azt találták koraszülött csecsemőkben, hogy 18 hónapos korig megfigyelve az atópiás családból származó anyatejeseket, az atópiás dermatitis ritkább, mint a mesterségesen tápláltaknál. Csupán kevés bizonyíték van arra, hogy az anyatejes táplálás segít megelőzni a majd később fellépő légúti allergiát, azaz atópiás asthmát vagy rhinitist (64).

Az élet első 6 hónapjában a kizárólagosan anyatejes táplálásnak természetesen csak kivételesen van kontra-indikációja; ezért ezt nyugodtan adhatjuk általános tanácsként az anyáknak. Ez hasznos azok számára, akik atópia szempontjából fokozott kockázatúak, és azok számára is, akiknél ilyen kockázatról nem tudunk (34, 48, 64).

Egy klinikai vizsgálat során magas atópiás rizikójú csecsemőknel egyidejűleg szervezték meg az allergizáló ételek elhagyását és a lakáson belüli allergén-eliminációt. Ezen kombinált prevenció program eredményeként még négyéves korban is kevesebb atópiás tünet volt ezeknél a gyermekeknél, mint a hasonló kockázatú, de elimináció nélkülieknél (38, 39).

A késői csecsemőkorban és kisgyermekkorban érvényesülő hatások

A légúti vírusinfekciók az akut asthmás állapotok egyik leggyakoribb kiváltói a fél éves kornál idősebb csecsemőkben, kisdedekben; jelentőségük csak lassan csökken a gyermekkor során. A korszerű vírusvizsgáló lehetőségek akut légúti obstruktív történésekben gyakran igazolják a vírusok szerepét. Az élet első 6 hónapjában az RS-vírus okozta bronchiolitis, majd később az ugyanezen vírus okozta obstruktív bronchitis a gyakori. Ezek az infekciók könnyen recidiválnak és légúti károsodást is okoznak. A valamivel későbbi életszakaszban a rhinovírus szerepe válik a legfontosabbá; az infekciók okozta asthmás exacerbációkban kb. 70%-os gyakorisággal találják meg (13).

A vírusok napokon át perzisztálnak a hörgő epitheliumban és proinflammatorikus citokin-felszabadulást okoznak. Az interleukin-8 mellett RANTES, neutrophil-mieloperoxidáz, eosinophil eredetű major basic protein termelődik ezen folyamatok során, kialakul a gyulladásos sejtekre vonatkozó kemotaxis kifejezett eosinophil túlsúllyal. Ez a folyamat látszik szerepelni a gyermekek vírusok okozta asthmás exacerbációjánál (44). Az egyes vírusok relatív jelentőségét ezekben a folyamatokban a 4. táblázatban foglaljuk össze.

Egyes szerzők kedvezőbben ítélik meg a két éves kor alattiakban jelentkező vírus okozta légúti obstrukciót, ugyanis ezek gyakran nem ismétlődnek. Kedvezőtlen

4. táblázat: Vírusok szerepe egyes légúti gyulladásokban (a 44. irodalom alapján szerkesztve)

Vírustípus	Közönséges légúti hurut	Asthma-exacerbáció	Bronchiolitis
Rhinovírus	+++	+++	++
Coronavírus	+++	++	?
Influenzavírus	++	++	+
Adenovírus	++	++	+
Parainfluenzavírus	++	++	+
RS-vírus	++	++	+++

+: alkalmilag, ++: közepes gyakoriságú, +++: kifejezetten gyakori

jelnek tartják a családi atópiát, az emelkedett eosinophil cationos protein szintet, a 12 hónapos kor után jelentkező első obstrukciót és azt, ha nem mutatható ki vírus (63).

Korán nehézleghzés léphet fel olyan gyermekeknél, akik bölcsődébe és óvodába járnak és így vírusokkal könnyen fertőződnek, de olyanokban is, akik csak érintkeznek ilyen helyre járó gyermekekkel (21).

Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy végül is az infekciók az allergiás szenzitivitást és tüneteket gátolhatják. Az infekciók kétélű kardként viselkednek: egyrészt protektív faktorok (a Th2 dominancia átkapcsolása Th1-es dominanciára), másrészt szenzitiváló és kiváltó faktorok. Ennek a kétféle hatásnak az elemzése még sok megfigyelést és vizsgálatot kíván (44, 77).

A két éves kor feletti gyermekeknél egyre gyakrabban látunk világos összefüggést az inhalatív allergének és az asthmás reakciók között. Ismert módon a légúti allergének hosszú sora vált ki asthmás reakciót ezen gyermekeknél, amelyek közül a legfontosabbakat az 5. táblázatban soroljuk fel.

Ezen tényezők egy része egyértelműen szezonálisan (például a pollenek) hat, mások pedig kisebb évszakos ingadozásokkal (például házipor-atka, penészgombák) az egész éven át fejtik ki hatásukat. A lakásban tartott szőrös és tollas állatok (macska, kutya, tengerimalac, papagáj stb.) pedig folyamatos expozíció esetén az egész éven át okozhatnak tüneteket.

A légszennyeződés, a levegőben szálló corpuscularis elemek nem allergénként viselkednek, hanem a tüneteket kiváltó „trigger” faktorokként.

A légszennyeződésnek fontos szerepe van az atópiás betegségek kialakulásában és az asthma exacerbációjában (59). Hatását a tüdőfunkciókra és az asthmára

5. táblázat: Főbb légúti allergénforrások

Csoport	Példa
Pollenek	
fa	éger, nyírfa, mogyoró, olíva
fű	angolperje, tarackfű, réti komócsin
gyom	parlagfű, útifű, üröm
Penészgombák	Aspergillus, Cladospora, Alternaria
Állati szőr, testváladék	macska, kutya, nyúl, tengerimalac, hörcsög
Madártoll	papagáj, galamb, csirke
Házipor-atka	Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae

iskolás gyermekekben (6–15 évesek) végzett vizsgálatok során tisztázták (66). Olyan gyermekekről van szó, akik már legalább három éve éltek Ausztria egyik alpin régiójában. A szerzők azt találták, hogy a megnövekedett SO₂-, NO₂-, O₃-szintek és a csökkent légzésfunkció között szignifikáns asszociáció volt. Hasonlóképpen az édesanya dohányzása és a gyermek FEV_{0,75}-vel mért légzésfunkciója között korrelációt találtak. Az emelkedett ózonszint és az anyai dohányzás magasabb asthma-prevalenciával is társult. Ezen szerzők véleménye szerint a légszennyeződés és a passzív dohányzás olyan rizikó-faktort jelent, amely a tüdőműködés megromlásához és légúti megbetegedésekhez vezet a gyermekkorban.

Számos adjuváns és trigger-faktor ismeretes. Ezek mind elősegíthetik a specifikus allergén iránti szenzitizációt és a bronchialis hiperreaktivitás kialakulását. Az atmoszferikus pollutio és az allergének közötti kölcsönhatás is ismeretes; így például a pollenek felszínén nehézfémektől kezdve koromszemcséken át sok minden inkorporálódhat és juthat egyenesen be a légutakba.

A dohányfüstnek az egész életen át folyamatosan károsító hatása van a tüdő funkcióira és elősegíti az atópiás megbetegedéseket; károsítja a magzatot, a csecsemőt és a gyermeket. Kimutatták, hogy a környezeti dohányfüst csökkenése az asthmás tüneteket is javítja (42).

A „nyugati típusú életmód” hatása az asthmára

Korosztályoktól függetlenül az epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy az asthma bronchiale és egyéb atópiás betegségek gyakoribbak azon országokban, ahol az elmúlt évtizedekben az ún. „nyugati típusú életmód” kifejlődött. Jó körülmények között élő gyermekek, kevés infekció az élet első néhány hónapjában, technikailag manipulált ételek, számos mesterséges környezeti komponens, erősen szigetelt otthonok magas relatív nedvességgel stb. – együtt a környezeti szennyeződéssel: ezek a legfontosabb tényezők, amelyek a fejlett országokban ezt az új „epidémiát” létrehozták.

Összehasonlították 9–11 éves müncheni (a régebbi Nyugat-Németország) és lipcsei (a régebbi Kelet-Németország) gyermekek adatait és a következőt találták: nincs igazi különbség a két csoport között az asthma előfordulásában, ha a gyermekek eddigi egész eltelt életét figyelembe vesszük; ugyancsak nincs különbség a nehéz-légzésben és a bronchialis hiperreaktivásban. A hörg-hurut Lipcsében gyakoribb (30,9% vs. 15,9%, $p < 0,01$), a szénanátha viszont Münchenben (8,6% vs. 2,4, $p < 0,005$) (75). A jelenlegi asthma-prevalencia a nyugati területen szignifikánsan gyakoribb (5,9% vs. 3,9%). A szerzőknek az a véleménye, hogy ezeket a különbségeket a nyugati típusú életmód okozza, és azok a körülmények, amelyeknek része a táplálkozás, a szülők dohányzási szokásai, a lakásviszonyok és az élet korai szakaszában fellépő légúti infekciók (75, 76).

Ugyanezek a szerzők azt találták, hogy az atópia (pozitív bőrreakció egy vagy több légúti allergénnel szemben, összesen 6 allergénnel vizsgálva) kétszerte gyakoribb volt a nyugat-németországi gyermekeknél (33,5%), mint azoknál, akik a régebbi Kelet-Németországban lak-

tak (16,7%) (76, 77). Lényegileg ugyanilyen különbséget lehetett találni a házipor-atkával szembeni szenzibilizációban (8,3% vs. 3,4%), valamint a hideg levegővel kiváltott bronchialis hiperreaktivitásnál (6,4% vs. 4,2%). A többgyermekes családokban kevesebb volt a pozitív bőrpróba a gyermekek között, mint az egy- vagy kétgyermekeseknél. Az ok feltehetően az volt, hogy a többgyermekes családok óvodába, iskolába járó gyermekei korán hazahozzák az infekciót csecsemőkorú testvéreiknek; ezek az infekciók a Th2-es típusú immunitást Th1-es irányba tolják el.

Az allergizáltságnak az életszínvonalal, technikai civilizációval való összefüggését is igazolja, hogy Svédországban lényegesen több gyermeknek van pozitív bőrpróbája, mint az ilyen szempontból alacsonyabb fokú álló lengyel és még inkább észti gyermekeknek (10). A számszerűsége a 6. táblázatban foglaljuk össze.

6. táblázat: Allergizáltság (pozitív bőrpróba) és a társadalom gazdagsága közötti összefüggés gyermekekben (a 10. irodalom alapján szerkesztve)

	Allergia (%)	Pollenallergia (%)	Állati szőr- és toll-allergia (%)
Svédország	30,3	23,3	21,4
Lengyelország	13,6	10,0	3,9
Észtország	10,9	6,1	5,4

Az elmúlt évtizedekre és még inkább az utóbbi évekre jellemző epidemiológiai robbanás az asthmás megbetegedésekben egységesen jellemző a technikai civilizáció magasabb szintjén levő országokra. A kialakult helyzetért csak szerény mértékben lehet felelős a genetikai anyag változása. Mai ismereteink szerint az immunrendszerben kialakuló egyensúly felbomlása segíti elő az asthmás, atópiás kórképek kialakulását. Új keletű ismereteink számos tényező kóroki szerepét tisztázták; ezek a méhen belüli ételtől a gyermekkoron keresztül az újszülöttkoron át a gyermekkor egészében hatnak. Ismeretük világosabbá tette a kórképek kialakulásának okait, és néhány pontban a profilaktikus teendők lehetősége is körvonalazódott.

IRODALOM: 1. Aberg, N., Lundbäck, B., Möller, C. és mtsai: Threefold increase of asthma and allergic rhinitis in Swedish military recruits between 1971 and 1992. *Allergy*, 1996, 51 (Suppl. 31), 12. – 2. Aberg, N., Hesselmar, B., Aberg, B. és mtsai: Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 815–819. – 3. *Action Asthma: The occurrence and cost of asthma*. Cambridge Medical Publications, 1990. Cit In Corne, J. M., Holgate, S. T.: Asthma and allied disorders: epidemiology, mechanisms and new therapeutic targets 9–17. Asthma and allergic rhinitis. Blackwell Science, Oxford, 1998. – 4. Anderson, H. R., Butland, B. K., Strachan, D. P.: Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *Br. Med. J.*, 1994, 308, 1600–1604. – 5. Annesi, I., Oryszczyn, M. P., Charpin, D. és mtsai: Prevalence of rhinitis and asthma in teenagers. The French ISAAC study. *Allergy*, 1996, 50 (Suppl. 26), 83. – 6. Barker, D. J. P., Godfrey, K. M., Fall, C. és mtsai: Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Br. Med. J.*,

- 1992, 303, 671-675. - 7. Berge, M., Munir, A. K., Dreborg, S.: Concentrations of cat (Fel d 1), dog (Can f 1) and mite (Der f 1 and Der p 1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets at home. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1998, 9, 25-30. - 8. Bergmann, R. L., Bergmann, K. E., Lau, S. és mtsai: Atopic diseases in infancy. The German multicentre atopy study (MAS-90). *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5 (Suppl. 1), 19-25. - 9. Börzsönyi, L., Cserhádi, E., Oszti, É.: Application of tests and measures of associations in the case of 2 x 2 contingency table with the examination of allergen sensitive asthmatic children. *Biom. J.*, 1988, 30, 561-569. - 10. Brabäck, L., Breborowicz, A., Julge, K. és mtsai: Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the Baltic area. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 72, 487-493. - 11. Burr, M. L., Butland, B. K., King, S. és mtsai: Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64, 1452-1456. - 12. Burr, M. L., Merrett, T. G., Dunstan, F. D. J. és mtsai: The development of allergy in high-risk children. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 1231-1233. - 13. Busse, W. W.: The role of respiratory infections in asthma. In *From genetics to quality of life*. Szerk.: Chanez, P., Bousquet, J., Michel, F. B., Godard, P. Hogrefe and Huber Publishers, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen. 1996, 99-101. old. - 14. Charpin, D., Birnbaum, J., Haddi, E. és mtsai: Attitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitisation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 983-986. - 15. Cookson, W. O. C. M., Sharp, P. A., Faux, J. A. és mtsai: Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*, 1989, i: 1292-1294. - 16. Corne, J. M., Holgate, S. T.: Asthma and allied disorders. Epidemiology, mechanisms and new therapeutic targets. *Asthma and Allergic Rhinitis*. Blackwell Science, Oxford, 1998, 9-17. old. - 17. Cserhádi E.: A gyermekkori asthma bronchiális prognózis (Kandidátusi értekezés). Budapest, 1980, 78-82. - 18. Cserhádi E., Gegesi Kiss A., Puskás J. és mtsai: Légúti obstruktív megbetegedések előfordulása 1839-1850 között a Pesti Szegénygyermek Kórházban. *Orv. Hetil.*, 1989, 130, 2697-2700. - 19. Cserhádi E.: A gyermekkori asthma bronchiális természetes lefolyása (MTA doktori értekezés). Budapest, 1988, 136-140. - 20. Dold, S., Wjst, M., von Mutius, E. és mtsai: Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 1018-1022. - 21. Duff, A. L., Pomeranz, E. S., Gelber, L. E. és mtsai: Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhaled allergens. *Pediatrics*, 1993, 92, 535-540. - 22. Edfors-Lubs, M. L.: Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol.*, 1971, 26, 249-285. - 23. Egmar, A. C., Emenius, G., Almqvist, C. és mtsai: Cat and dog allergen in mattresses and textile-covered floors of homes which do or do not have pets, either in the past or currently. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1998, 9, 31-35. - 24. Endre, L.: Increasing frequency of childhood asthma, in Hungary and other countries. *ACI International*, 1996, 8, 83-89. - 25. *European allergy white paper*. UCB Pharmaceutical sector. Braine-Allend., 1997. - 26. Falih-Magnusson, K.: Is maternal diet worthwhile? *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5, 29-32. - 27. Falih-Magnusson, K., Kjellman, N. I. M.: Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy - a five-year follow-up of a randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 709-713. - 28. Flesch Á.: A légzőszervek betegségei. 398-456. old. In *A gyermekorvoslás tankönyve (3. kiadás)*. Szerk.: Bókay J., Flesch Á., Bókay Z. Mai Henrik és fia, Budapest, 1921. - 29. Frederick, J. M., Gill, L. S., Warner, J. O. és mtsai: Allergen avoidance in the homes of atopic asthmatic parents during pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 101, 111. - 30. Gergen, P. J., Mully, D. I., Evans, R.: National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics*, 1988, 81, 1-7. - 31. Gönöcz, Zs., Szentpéteri, J., Mucsi, M.: European allergy white paper. UCB Pharmaceutical Sector. Braine-Allend, 1997, 21. old. - 32. Gyurkovits, K., Vörös, M.: Gyermekkori allergiás betegségek előfordulása Magyarországon. In *Csemő- és gyermekkori allergiás megbetegedések*. Milupa Tudományos Szimpózium. Seregélyes, 1992. november 12-14. Előadaskivonatok. 23-28. old. - 33. Hakulinen, A. L., Heinonen, K., Lämsimies, E. és mtsai: Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.*, 1990, 8, 226-232. - 34. Halken, S., Host, A.: Prevention of allergic disease. Exposure to food allergens and dietetic intervention. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1996, 7 (Suppl. 9), 102-107. - 35. Hansen, L. G., Host, A., Halken, S. és mtsai: Cord blood IgE II. Prediction of atopic disease. *Allergy*, 1992, 47, 397-403. - 36. Hattevig, G., Kjellman, B., Sigurs, N. és mtsai: Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 27-32. - 37. Hermann, M. E., Dannemann, A., Grüters, A. és mtsai: Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur. J. Pediatr.* 1996, 155, 770-774. - 38. Hide, D. W.: Allergy prevention - an attainable objective. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49 (Suppl. 1), 71-76. - 39. Hide, D. W., Matthews, S., Tariq, S. és mtsai: Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*, 1996, 51, 89-93. - 40. Holgate, S. T.: Aetiology and pathogenesis of asthma. In *Asthma and Allergic Rhinitis*. Blackwell Science, Oxford, 1998, 1-13. old. - 41. Holt, P. G., Sly, P. D., Björkstén, B.: Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1997, 8, 53-58. - 42. Hovel, M. F., Meltzer, B., Zakarian, J. M. és mtsai: Reduction of environmental tobacco smoke exposure among asthmatic children. A controlled trial. *Chest*, 1994, 106, 440-447. - 43. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee*. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *ISAAC*. *Lancet*, 1998, 351, 1225-1232. - 44. Johnston, S. L.: Viral infections in children with existing asthma. In *From genetics to quality of life*. Szerk.: Chanez, P., Bousquet, J., Michel, F. B., Godard, P. Seattle: Hogrefe and Huber Publishers, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen. 1996, 102-107. old. - 45. Jones, A. C., Miles, E. A., Warner, J. O. és mtsai: Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1996, 7, 109-116. - 46. Kjellman, N. I. M.: IgE in neonates is not suitable for general allergy risk screening. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1994, 5, 1-4. - 47. Lau, S.: Exposure to indoor inhaled allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1996, 7 (Suppl. 9), 108-110. - 48. Lucas, A., Brooke, O. G., Cole, T. J. és mtsai: Food and drug reactions, wheezing, and eczema in preterm infants. *Arch. Dis. Child.*, 1990, 65, 411-415. - 49. Lucas, A., Brooke, O. G., Morley, R. és mtsai: Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study. *Br. Med. J.*, 1990, 300, 837-840. - 50. Luyt, D. K., Burton, P. R., Simpson, H.: Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *Br. Med. J.*, 1993, 306, 1386-1390. - 51. Marsh, D., Meyers, D., Bias, W.: The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N. Eng. J. Med.*, 1981, 305, 1551-1559. - 52. Marsh, D. G., Neely, J. D., Breazeale, D. R. és mtsai: Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science*, 1994, 264, 1152-1156. - 53. Meyers, D., Postma, D. S., Panhuysen, C. I. M. és mtsai: Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics*, 1994, 23, 464-470. - 54. Morais Almeida, M. és mtsai: Prevalence of asthma and atopy in Madeira archipelago schoolchildren. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9 (Suppl. 23), 2335. - 55. Munoz López, F., Rios Alcolea, M.: Estudio epidemiológico de la patología alérgica en la población general infantil en España. Repercusión socioeconómica. *Rev. Esp. Alergol. Immunol. Clin.*, 1994, 9, 23-35. - 56. Murray, A. B., Ferguson, A. C.: Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house-dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics*, 1983, 71, 418-422. - 57. Ninan, T. K., Russell, G.: Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *Br. Med. J.*, 1992, 304, 873-875. - 58. Nunes, C. és mtsai: Epidemiological study of asthma in schoolchildren. The lung and environment. *SEP*, 1987, 99. - 59. Okudaira, H.: Why atopic diseases prevail in developed countries. *ACI International*, 1998, 10, 110-115. - 60. Ömran, M., Russell, G.: Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *Br. Med. J.*, 1996, 312, 34. - 61. Peroni, D. G., Boner, A. L., Vallone, F. és mtsai: Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 1442-1446. - 62. Pinto, R. és mtsai: Prevalence of asthma

and rhinitis in Portuguese teenagers (ISAAC). *Eur. Respir. J.*, 1996, 9 (Suppl. 23), 2335. – 63. *Reijonen, T. M., Korppi, M.*: One-year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr. Pulmonol.*, 1998, 26, 113–119. – 64. *Saarinen, U. M., Kajosaari, M.*: Breast feeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*, 1995, 347, 1065–1069. – 65. *Sandford, A. J., Shirikawa, T., Moffatt, M. F. és mtsai*: Localisation of atopy and β subunit of high affinity IgE receptor (Fc ϵ R1) on chromosome 11q. *Lancet*, 1993, 341, 332–334. – 66. *Schmitzberger, R., Rhomberg, K., Büchele, M. és mtsai*: Effect of air pollution on the respiratory tract of children. *Pediatr. Pulmonol.*, 1993, 15, 68–74. – 67. *Sennhauser, F. H., Kuhni, C. E.*: Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children: Is bronchial asthma really more prevalent in boys? *Ped. Pulm.*, 1995, 19, 161–166. – 68. *Shirikawa, T., Li, A., Dubowitz, M. és mtsai*: Association between atopy and variants of the β subunit of high affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genetics*, 1994, 7, 25–30. – 69. *Sigurs, N., Hattevig, G., Kjellman, B.*: Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation: Effect on allergic manifestation, skin prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics*, 1992, 89, 735–739. – 70. *Skjonsberg, O. H., Clench-Aas, J., Leegard, J. és mtsai*: Prevalence of bronchial asthma in school children in Oslo, Norway. Comparison of data obtained in 1993 and 1981. *Allergy*, 1995, 50, 806–810. – 71. *Sporik, R., Holgate, S. T., Platts-Mills, T. A. E. és mtsai*: Exposure to house dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. *N. Eng. J. Med.*, 1990, 323, 502–507. – 72. *Strachan, D. P., Anderson, H. R., Limb, E. S. és mtsai*: A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch. Dis. Child.*, 1994, 70, 174–178. – 73. *Teeling-Smith, G.*: Asthma. London: Office of Health Economics, 1990. Cit In Corne, J. M., Holgate, S. T.: Asthma and allied disorders: epidemiology, mechanisms and new therapeutic targets 9–17. Asthma and allergic rhinitis. Blackwell Science, Oxford, 1998. – 74. *Varonier, H. S., De Haller, J., Schopfer, C.*: Prévalence de l'allergie chez les enfants et les adolescents. *Helv. Pediatr. Acta*, 1984, 39, 129–136. – 75. *von Mutius, E., Fritsch, C., Weiland, S. K. és mtsai*: Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a description comparison. *Br. Med. J.*, 1992, 305, 1395–1399. – 76. *von Mutius, E., Martinez, F. D., Fritsch, C. és mtsai*: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West Germany and East Germany: a description comparison. *Am J. Respir. Crit Care Med.*, 1994, 149, 358–364. – 77. *von Mutius, E., Martinez, F. D., Fritsch, C. és mtsai*: Skin test reactivity and number of siblings. *Br. Med. J.*, 1994, 308, 692–695. – 78. *Warner, J. A., Jones, A. C., Miles, E. A. és mtsai*: Prenatal sensitisation. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1996, 7 (Suppl. 9), 98–101. – 79. *Warner, J. A., Miles, E. A., Jones, A. C. és mtsai*: Sensitisation of young children. In From genetics to quality of life. Szerk.: Chanez, P., Bousquet, J., Michel, F. B., Godard, P. Seattle: Hogrefe and Huber Publishers, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen. 1996, 73–79. old. – 80. *Weiss, K. B., Gergen, P. J., Hodgson, T. A.*: An economic evaluation of asthma in the United States. *N. Eng. J. Med.*, 1992, 326, 862–866. – 81. *Wjst, M., Dold, S.*: Astmaprävalenz bei 6000 zehnjährigen Kindern in München und Oberbayern anhand von Artzdiagnosen und einem Symptomscore. *Gesundheitswesen*, 1992, 54, 223–228. – 82. *Wjst, M., Popescu, M., Trepka, M. J.*: Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1998, 9, 80–90. – 83. *Zeiger, R. S., Heller, S., Mellon, M. H. és mtsai*: Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1992, 3, 110–127.

(Cserháti Endre dr., Budapest, Bókay János u. 53. 1083)

„A nagy mesterektől a tanítványok többször a különégeiket, modorosságukat tanulják el, mintsem tudásukat.”

Petri Gábor

Tramadol[®]
Tramadolum

*A varázslók ősidők óta tudják a titkot a fájdalom ellen.
Mi most kezébe adjuk ezt a titkot:*

Tramadol[®]



SIOVAKOFARMA
HUNGARY

OGYI-T: 6727

Még kapható

Hervei Sarolta: Neonatalis icterus című könyve, amely átfogó ismereteket nyújt az újszülöttkori sárgaságról.

Ajánljuk a könyvet neonatológusok, hematológusok, gyermekgyógyászok és orvosok figyelmébe.

Ára: 1290,- Ft

A kötet kapható és megrendelhető a **Springer Böngészőben**, a **Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat árusítóhelyein, az orvosi szakkönyvesboltokban.

Springer Orvosi Kiadó

Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,
pénteken 9-től 15 óráig)

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

Sinecod®

S I N E C O D E I N O
Butamiratum dihydrogen-citricum

TABLETTA, CSEPP, SZIRUP




Már két hónapos kortól!

→ Kízó,
éjszakai
köhögések

→ Improduktív
száraz
ingerköhögés

→ Bronchoszkópiánál,
pre- és
posztoperatív
köhögés
csillapítására

*Vannak pillanatok
amikor igazán hatékony
köhögéscsillapítóra van szükség.*

 NOVARTIS

Novartis Hungária Kft. • Consumer Health
1125 Budapest, Szilágyi E. fasor 22/a. • Tel: 275-2460
Bővebb információ az alkalmazási előíratban található.

A prosztaglandinokkal kapcsolatos újabb eredmények rövid áttekintése a szem biokémiájának és élettanának vonatkozásában

Kahán L. Ilona dr., Dekov Anna-Mária dr., Pálfalvi Mária dr. és Imre György dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Szemészeti Klinika, (igazgató: Salacz György dr.)

Két prosztaglandin molekulának, a prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -nak és a prosztaglandin E_2 -nek fontos élettani és körélettani szerepe van a szem szöveteiben. A prosztaglandin $F_{2\alpha}$ a szemnyomás szabályozásában vesz részt, a prosztaglandin E_2 a gyulladás mediátora. Emelkedett szemnyomás esetében a szemnyomás csökkentésére a prosztaglandin $F_{2\alpha}$ származékát, a latanoprostot lehet alkalmazni. Számos irodalmi adat van már a latanoprost előnyös szemnyomást csökkentő hatásáról. Alkalmazható egyedüli szemnyomást csökkentőnek és kombinálható az eddig glaucomában alkalmazott szemcseppekkel is. Hatását a csarnokvíz uveosclerális elfolyásának növelésével fejt ki. A szem gyulladásos folyamataiban a prosztaglandin E_2 képződését nem szteroid gyulladásgátlókkal lehet csökkenteni, csakúgy, mint a szervezet más részein levő gyulladásokat. A nem szteroid gyulladásgátlóknak hatalmas irodalma van. A legkülönbözőbb molekulák gátolják a prosztaglandin-képződést. Ezek elsősorban gyulladásgátlóként, szekunder glaucomában szemnyomáscsökkentőként, intraoperatív miosisgátlóként és a cystoid macula oedema kifejlődésének megelőzésében hasznosak. A nem szteroid gyulladásgátlók a prosztaglandinokra nem hatnak, csak a képződésüket gátolják. Uveitisre hajlamos latanoprosttal kezelt betegek esetében a nem szteroid gyulladásgátló együttes adásával a kezelés biztonságosabbá válhat.

Kulcsszavak: prosztaglandin $F_{2\alpha}$, prosztaglandin E_2 , latanoprost, nem szteroid gyulladásgátlók

A brief review of recent achievements concerning biochemistry and physiology of prostaglandins in the eye. Two prostaglandin molecules have important physiological and pathophysiological role in the tissues of the eye. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ takes part in mediating intraocular pressure, prostaglandin E_2 is the mediator of inflammation. In case of increased intraocular pressure, latanoprost a derivative of prostaglandin $F_{2\alpha}$ can be applied. Numerous data are available on the favourable intraocular pressure lowering effect of latanoprost. It can be applied as a single hypotensive or it can be combined with eye-drops currently used in glaucoma. It exerts its therapeutic effect by increasing uveoscleral outflow. Inflammation in the eye can be diminished by nonsteroidal anti-inflammatory drugs similarly to inflammations in other tissues of the organism. Literature on nonsteroidal anti-inflammatory drugs is enormous. Molecules of different structures inhibit the synthesis of prostaglandins. Primarily they are useful anti-inflammatory agents, reduce intraocular pressure in secondary glaucoma, inhibit intraocular miosis and prevent development of cystoid macula oedema. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs do not exert their effects on prostaglandins themselves, but inhibit their synthesis. Hence the use of both, latanoprost and nonsteroidal anti-inflammatory drugs simultaneously, improves safety of therapy in case of patients prone to uveitis.

Key words: prostaglandin $F_{2\alpha}$, prostaglandin E_2 , latanoprost, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

A biokémiai folyamatok mélyebb megismerése a szemben is (23, 25) számos kóros állapot jobb diagnózisát és gyógyszerelésének lehetőségét eredményezte. A szem a szervezetnek nem elzárt, elkülönített szerve, hanem a szervezet egészének – felépítésében is különleges – része. A réteges felépítés néhány kóros állapot gyógyításában különleges megoldást tett lehetővé. Egyes rétegek átlátszósága azzal az előnnyel jár, hogy néhány, a szemben zajló biokémiai folyamat jól megfigyelhető, és a változások követhetőek. A fentiekre példa a gyulladás, amelyet

már akkor szteroidokkal vagy nem szteroid gyulladásgátlókkal gyógyítottak, amikor a prosztaglandinokat és a hatásmechanizmust nem ismerték (22).

A szemben lévő prosztaglandinok négyféle hatását – az erek kitágulását, a permeabilitás növekedését, a miosist és a szemnyomás-emelkedést – elsőnek Ambache (1) írta le 1955-ben az „irin” izolálása során. Magyarországon elsőnek Takáts (38) vizsgálta a prosztaglandinokat a szemben. A prosztaglandinok képződését gátló nem szteroid gyulladásgátlók az 1960-as évektől váltak ismertté (24). Ezek a szem gyulladásos folyamataiban és szekunder glaucomában kerültek alkalmazásra a szemnyomás csökkentése céljából. Az 1990-es évektől vált ismertté a primer glaucoma kezelésében jól bevált szemnyomáscsökkentő a $PGF_{2\alpha}$ származéka, a latanoprost.

A prosztaglandinok képződése, képződésük gátlása és élettani szerepük tekintetében az utolsó években nagymértékben kibővültek ismereteink (24, 30). Ez teszi

Rövidítések: COX-1 = ciklooxygenáz-1; konstitutív ciklooxygenáz; COX-2 = ciklooxygenáz-2; indukálható ciklooxygenáz; EP₂ = PGE₂ receptora; FP = PGF_{2α} receptora; NO = nitrogén-monoxid; NOS = NO-szintáz; NOS II = indukálható NO-szintáz; NSGY = nem szteroid gyulladásgátló; PAF = trombocytát aktiváló faktor (platelet activating factor); PGE₁ = prosztaglandin E₁; PGE₂ = prosztaglandin E₂; PGF_{2α} = prosztaglandin F_{2α}

indokoltta a szem elülső szegmensének vonatkozásában ezek rövid áttekintését és kiegészítését a legújabb eredményekkel.

A proszttaglandinok képződésének folyamata

A kiindulási vegyületek

A proszttaglandinok – ezen ötös gyűrűt tartalmazó telítetlen zsírsavszármazékok – képződésének kiindulási vegyületei a sejt falban elhelyezkedő foszfolipidek (foszfoglyceridek) (1. ábra, 1. táblázat). E vegyületek zsírsavrésze a táplálékkal felvett linolénsav, amelyből lánchosszabbodással a 20 szénatomot tartalmazó arachidonsav keletkezik. A sejt falban lévő kettős foszfolipidréteg integritása a foszfolipáz A₂ enzim hatására megbomlik, és az arachidonsav szabaddá válik.

A szem minden szövete tartalmaz arachidonsavval észtereszített foszfoglycerolt. A foszfolipidmolekulák kis része foszfor helyett valamilyen más foszfortartalmú gyököt, például foszfokolint (Platelet activating factor, PAF) tartalmaz (5). Ez a szaruhártya sérülésekor a corneában felhalmazódik, modulálhatja a szaruhártya egyéb fontos enzimeinek képződését, így a kollagenázét és a plazminogénét is (4, 6).

Az arachidonsav átalakulásában részt vevő enzimek

A szabaddá vált arachidonsav átalakulhat a lipoxigenáz és a ciklooxygenáz enzimek hatására. Az előbbi folytán hidroxizsírsavak és leukotriének, az utóbbiak hatására proszttaglandinok keletkeznek (6).

A lipoxigenáz aktivitás folytán keletkezett termékek, a hidroxizsírsavak és hidroxiperoxi-zsírsavak, valamint a

leukotriének a polimorfonukleáris sejtekre kemotaktikusan hatnak, és elősegítik azok szembe jutását (5). Az utolsó években vált ismertté ezek szuperoxid vegyületeket regeneráló tulajdonsága és a nitrogén-oxid (NO) való kapcsolatuk (7). A gyulladásos folyamatokban ezek a fagocitózis mediátorai (6).

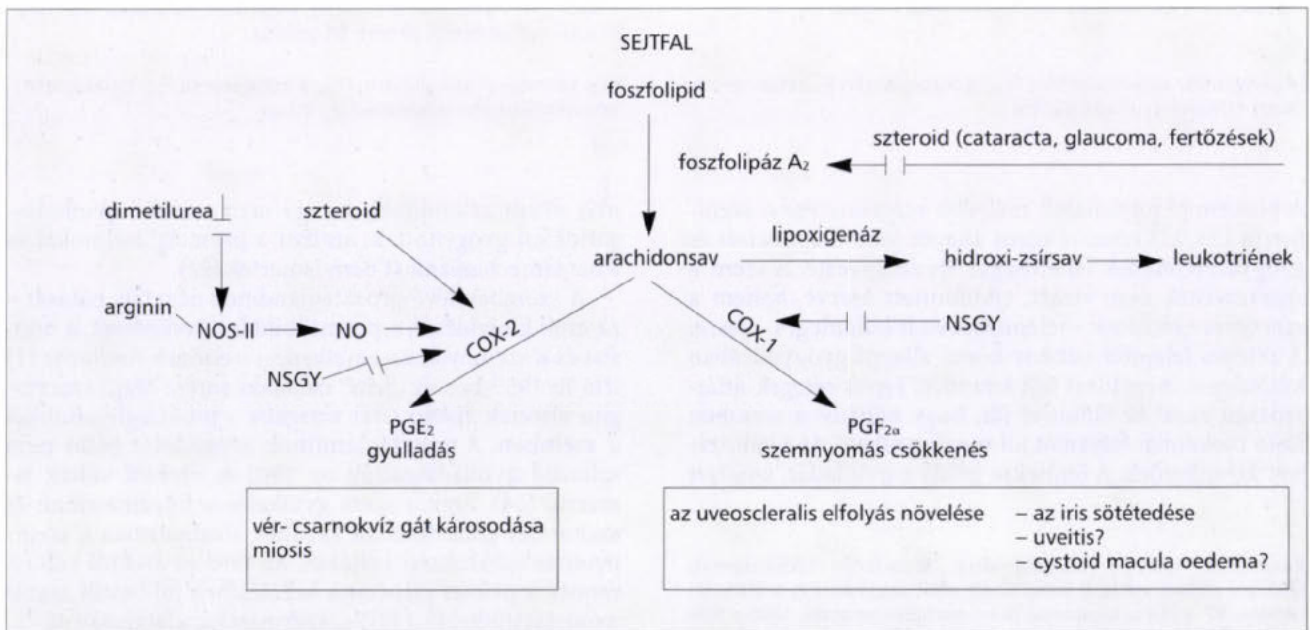
A két ciklooxygenáz enzim, a konstitutív COX-1 és az indukálható COX-2 hatására keletkeznek a proszttaglandinok. A COX-1 normális körülmények között is kis koncentrációban van jelen az emberi szervezet szöveteiben, így a szemben is. A COX-2 a gyulladás mediátorainak (endotoxin, growth-faktorok, cytokinek) hatására képződik nagy mennyiségben.

A két ciklooxygenáz izoenzim hatására keletkező proszttaglandinok a szemnyomás szabályozásában is részt vesznek. A proszttaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) a szembe csepegtetve a szem tenzióját csökkenti.

A szem egyes szöveteinek gyulladásai során a COX-2 expressziójának hatására nagy mennyiségben keletkező proszttaglandin E₂ (PGE₂) az emberi szemnyomást növeli. Hatására a gyulladás során a vér-csarnokvíz gát csökken, a csarnokvízben megjelennek a vérszérumból átdiffundáló fehérjék (tyndallisatio). Proszttaglandinhatásnak tudható be a cataractaműtéteknél fellépő miósis is. Bár a pontos hatásmechanizmus még nem teljesen tisztázott, minden bizonnyal a gyulladásos folyamatokban feldúsuló PGE₂-nek (28) tudható be a műtétek után hetekkel, hónapokkal fellépő cystoid macula oedema is.

A folyamatokban részt vevő enzimek gátlása

Az enzimműködés jobb megismerése céljából gyakran alkalmaznak enzimgátló anyagokat. Jelen esetben az elméleti kutatásokat megelőzve – gyógyítási célokra alkalmazták – még a proszttaglandinok ismerete előtt – a proszttaglandin-képződésben szereplő enzimek gátlóit.



1. ábra: A proszttaglandinok képződése és képződésük gátlásában lejátszódó legfontosabb lépések

Az ábra bal oldalán a COX-2 hatására lejátszódó proszttaglandin-képződéssel járó gyulladásos folyamatok, a jobb oldalon a konstitutív COX-1 hatására lejátszódó proszttaglandin-képződés folyamata látszik, → a folyamat irányát jelzi, a —|—▶ reakció gátlását jelzi

1. táblázat: A prosztaglandin-képződés és -hatás folyamataiban részt vevő fontosabb molekulák és élettani szerepük a szemben

Enzim	Szubsztrát	Gátló	Reakciótermék	Élettani hatás
foszfolipáz A ₂ ⁽²¹⁾ COX-1 ⁽²¹⁾ (konstitutív) COX-2 ⁽²¹⁾ (indukálható)	foszfolipid (a sejt falban) arachidonsav (a sejt falban) arachidonsav	szteroid NSGY NSGY (szelektív: meloxicam, nimesulide) szteroid dimetilurea dimetiltiurea, aminoguanidin	arachidonsav PGF _{2α} PGE ₂	szemnyomást csökkent gyulladást kelt, szemnyomást emel, cornea-endotelsejtekre hat ⁽¹⁵⁾
NO-szintáz (7) (NOS II, indukálható)	arginin		NO	COX-2-t aktivál

A foszfolipázt szteroidokkal lehet gátolni és a gátlással a prosztaglandinképzés folyamata leállítható. Ez a nagyon hatékony mód volt hosszú ideig a szem gyulladásos folyamatainak leginkább alkalmazott gyógykezelése. Veszélyei jól ismertek: a szteroidok hatására cataracta („szteroid-cataracta”), glaucoma („szteroid-glaucoma”), keletkezhet, az immunrendszert gyengítik a szteroidok, a beteg fertőzéseknek van kitéve.

A lipoxigenáz gátlása csak specifikus lipoxigenáz-gátlóval (például quercetin) (15) vagy nagyon nagy mennyiségű nem szteroid gyulladásgátlóval (NSGY) lehetséges. Kis dózisú NSGY nem gátolja az enzimet, de ez előnyös, mert a lipoxigenáz aktivitása folytán keletkezett hidroxizsírsavak a cornea sebgyógyulását, reepitelizációját segítik elő (15). Ismeretes, hogy a szteroidok, amelyek a foszfolipáz szintjén gátolják a kaszkádot, a hámosodást és a sebgyógyulást nagymértékben lelassítják.

A ciklooxygenáz izoenzimek (COX-1 és COX-2) gátlása

A nem szteroid típusú, de a prosztaglandin-képződést gátló, kémiaiailag különböző felépítésű vegyületeket a szteroidoktól való megkülönböztetés céljából „nem szteroid gyulladásgátlók”-nak nevezték el (NSGY).

Régen ismert NSGY a ma is általánosan használatos aszpirin és az indometacin. Az NSGY-k használata a szemészeti kórképekben viszonylag későn következett be. Ennek fő oka: szisztémás alkalmazás során a szembe jutó NSGY koncentrációja igen kicsinek bizonyult (14). Ezért más szemészeti kórképek kezeléséhez hasonlóan a nagyon hatékony, általában szisztémás mellékhatás nélküli lokális alkalmazásra törekedtek, aminek azonban gátat szabott az NSGY-k rossz vízoldékonysága.

A ciklooxygenáz izoenzimek felfedezése (13, 21) hatásuk és a prosztaglandin-képződésben betöltött szerepük különbözőségét tisztázta. A belgyógyászatban a „konstitutív ciklooxygenáz” működése esetében a COX-1 sejt-falvédő hatását ismerték fel (például a gyomornyálkahártyán). A gyulladás mediátorai által indukált és termelt nagy mennyiségű COX-2 hatására képződött prosztaglandinok mellett a kellemetlen mellékhatások is felléptek.

A ciklooxygenáz izoenzimek hatásának különbözősége nemcsak a belgyógyászat különböző területein felhasználására kerülő NSGY-k esetében érvényesül, hanem a szem terápiájában is.

Mindkét ciklooxygenáz izoenzim az eddig ismert és használatos NSGY-vel – miután ezek hatása nem szelektív – gátolható. Elméleti megfontolások szerint, kísérleti és belgyógyászati tapasztalatok alapján a COX-2 szelek-

tív gátlása lenne kívánatos a COX-1 működését meghagyva (28). Ilyen szisztémás alkalmazott NSGY-ről már történt említés (meloxicam, nimesulide) (16, 21), de a hozzáférhető irodalom szerint a szemészetben ezek még nem kerültek alkalmazásra.

Új felismerés a ciklooxygenáz izoenzimek gátlásában részt vevő szteroidok szerepe. A szteroidok nemcsak a foszfolipázt gátolják, hanem szelektíven gátolják a COX-2 expresszióját is, míg a COX-1-re nem hatnak. A szteroidok a „konstitutív” COX-1 által termelt prosztaglandinok képződésének irányába tolják el az egyensúlyt.

A prosztaglandinok és gátlóik alkalmazása a szem kóros folyamatainak terápiájában

A prosztaglandinok alkalmazása glaucomában

A prosztaglandinokat kémiaiailag tiszta és egységes molekula formában már sikerült előállítani, mielőtt még élettani szerepüket, az emberi szervezetben való képződésük folyamatát pontosabban ismerték volna. Terápiás alkalmazása, így a szemnyomás csökkentésére való hatása, csak később vált ismertté.

Az emberi szervezet csaknem minden szövete szintetizál prosztaglandinokat, amelyek nagy része transzportfehérjékhez kötve a vérkeringéssel a tüdőbe és a vesébe jut, és ott kerül lebontásra. Miután a transzportfehérjék mennyiségétől függően a szövetektől való elszállítás folyamata gyorsan telítődik, a vérben a prosztaglandintartalom kicsi (8). Ha a transzportfolyamatok telítődnek a szemben, a prosztaglandinok az üvegtestben és a csarnokvízben halmozódhatnak fel (11). A szemből a prosztaglandinok nagyobb részt a sugártesten át távoznak a csarnokvízzel.

A szövetekben a prosztaglandinok receptorfehérjékhez, a kiválasztásnál transzportfehérjékhez vannak kötve. Ezen fehérjék károsodása kórfolyamatokat vonhat maga után. Ilyenek az uveitises megbetegedések, amelyek könnyen ismétlődhetnek (37). Csak molekuláris biológiai technikák segítségével tisztázható, hogy a transzportfehérje expressziója (képződése) vagy a sejtmembránba való beépülése akadályoztatott (37).

A sugárizomban az EP₂-t – a PGE₂ receptorát – mutatták ki. Feltételezték, hogy a prosztaglandinok az emberi szemnyomást csökkentő hatásukat a sugártesten, az abban lévő prosztaglandin-receptoron, az EP₂-n keresztül fejtik ki. Ezzel szemben azt találták, hogy a PGE₁ a

csarnokvíz trabeculomokon való eliminációt, míg a FP-receptorhoz kötődő PGF_{2α} (34) a csarnokvíz uveosclerális elfolyását nappal és éjszaka is javítja, és a csarnokvíztermelést nem befolyásolja (8, 22).

Terápiás célra a szemnyomás csökkentésére a PGF_{2α} bizonyult a prosztaglandinok közül a legígéretesebbnek. Egyes kellemetlen mellékhatásai miatt (a csepegetésnél csípő, szűrő érzés, az arcon lob) a kutatókat arra készítette, hogy a PGF_{2α} különböző származékait szintetizálják és állatkísérletben, majd klinikailag vizsgálják. Ezek közül jelenleg gyárilag előállított és forgalmazott készítmény a Xalatan (latanoprost, Pharmacia & Upjohn). A latanoprost a PGF_{2α} fenil izopropilészter származéka, amely megfelel a „prodrug” fogalmának. A szembe bejutva az eredeti molekula fejti ki hatását és kevesebb kellemetlen mellékhatást okoz (34). A PGF_{2α} hidrofil (karboxil és több hidroxil) csoportokat is tartalmaz. A PGF_{2α} karboxilcsoportjának észterezésével lipofilebb tulajdonságokat vesz fel, és így a cornea hidrofil és lipofil rétegein egyaránt átjut.

Számos irodalmi adat van már a latanoprost előnyös szemnyomáscsökkentő hatásáról (9, 10, 32, 33). Alkalmazható egyedüli szemnyomást csökkentőnek, de kombinálható az eddig glaucomában alkalmazott szemcseppekkel is (18).

A latanoprost nagy előnye, hogy csak naponta egyszer kell alkalmazni a latanoprost híg oldatát (0,005%). Ez a beteg kényelmét szolgálja. A latanoprostot elsődleges nyitott zugú és normotenziós glaucomásokon sikeresen alkalmazzák. Utóbbiaknál feltételezik, hogy a csarnokvíztermelés zavartalan és a szemnyomás éjszaka emelkedik, amikor a vérnyomás csökken, és ezzel a látóidegfőt tápláló arteriolák perfúziós nyomása is csökken.

A latanoprost mellékhatása az iris sötétedése. Ez a melanocytasejtek változatlan száma mellett azok nagyobb melanintartalmából ered. További megfigyelést érdemelnek a cystoid macula oedemával kapcsolatos észlelések (29, 36, 40).

A prosztaglandin-képződés gátlói a szem terépiájában

A gyulladás mediátoraként ismert prosztaglandinok képződésének gátlói közül a szalicilátok már az 1800-as évek végén ismertek voltak. Az indometacin 1963 óta alkalmazzák, azóta a kémiailag különböző felépítésű NSGY-k egész sorát szintetizálták. Ezek a gyulladás mediátorai által indukált COX-2-t és a COX-1 reakcióját is gátolják. A reakció során képződő PGE₂ mennyiségét csökkentik.

A szem terépiájában alkalmazott szteroidok mellékhatásainak megismerése során fogalmazódott meg az igény a szem gyulladós folyamatainak NSGY-vel való gyógyítására. Miután a lokális kezelés során az alkalmazott gyógyszerből a szisztémás adagolással ellentétben csak jóval kisebb dózisra van szükség, a szem gyulladós folyamatainak gyógyítása is lokális kezeléssel történhet előnyösen. Az 1970–80-as években az NSGY-k egész sora került szisztémás alkalmazásra. Ezek a vegyületek bár kémiailag különbözőek, szinte kivétel nélkül vízben nem vagy csak alig oldódnak. Olajos szemcseppek-készítményekkel is próbálkoztak. Ismeretes, hogy az olajos szemcseppek-készítmények nemcsak kellemetlenek a beteg számára, miután a látást átmenetileg elhomályosítják, de a szaruhártyát a levegőtől elzárva nem biztosítják az

anyagcseréjéhez szükséges oxigént sem. Ezért szemcsepp céljaira a kezdeti olajos készítmények után a vízben nem oldódó NSGY-keket szuszpenzió formájában hozzák forgalomba.

Az NSGY-k három legfontosabb farmakológiai hatása ismeretes a szemben:

1. gyulladáscsökkentő hatás és a gyulladás során fellépő szemnyomás-emelkedés gátlása;
2. intraoperatív miosisgátlás;
3. a cystoid macula oedema kifejlődésének gátlása.

E két utóbbi kiértékelésnél nehézséget okoz, hogy a miosisgátlásánál a műtét technikája is befolyásolhatja a vizsgálati eredményeket, a cystoid macula oedema kifejlődésének gátlásánál pedig a hosszú ideig tartó kezelés ellenőrizhetetlensége jelent nehézséget.

Magyarországon a diclofenac nátrium (Naclof, Voltaren Ophthalmic, Ciba), a flurbiprofen (Ocuflur, Allergan) (3, 12) és az indometacin trisz só (Indosol¹, MTA KKKI²) került kipróbálásra (19, 20, 26), utóbbival összehasonlító vizsgálatok is történtek (19, 20). *Imre* az Indomelol (0,5% indometacin olajos oldatát, *Senju*) nyúlkísérletekben, valamint 1%-os Indoptolt (*Merck, Sharp és Dohme* szuszpenziós készítménye) alkalmazott cataractás betegek műtéti előkészítésénél alkalmazta. Összehasonlító készítmény mindkét esetben az Indosol szemcsepp volt (0,4%-os vizes oldat, MTA KKKI)*. A Nacloffal összehasonlítva hasonló eredményekről számoltak be OMFB-jelentésekben több budapesti szemészeti osztályról, ezeknek összegezése a Gyógyszerészet-ben (39) található meg.

Összehasonlító vizsgálatokat végeztek *Hessemer és mtsai* (17) a három fent említett NSGY-vel. Az extrakapszuláris cataracta és műlencse-beültetés előtti napon, majd a műtét előtt 1/2 és 1 órával kaptak NSGY szemcseppet a betegek. Az alkalmazott NSGY-k: 1%-os indometacin (szuszpenzió, Chibro-Amuno), 0,1% diclofenac (Naclof, Voltaren Ophthalmic), 0,03% flurbiprofen (Ocuflur). Az előlő csarnok Tyndall-értékei a műtét előtt, valamint az első és harmadik napon vizsgálva a legalacsonyabbnak az indometacin szemcsepp alkalmazásánál adódott. A csarnokvíz NSGY tartalma közül az indometacin-tartalom (430 µg/l) volt a legmagasabb, míg a diclofenactartalom és a flurbiprofen-tartalom ennek csak 1/5–1/10-e volt, a legkisebb a diclofenac-tartalom volt.

Koay (27) szerint az NSGY-k szerepe a szemészetben egyre meghatározóbb. Használatukat a miosisgátlás céljaira, valamint fájdalomcsillapító hatásuk miatt, és a cystoid macula oedema megelőzésére ajánlja.

Peterson és munkatársai (31) krónikus cystoid macula oedemában alkalmazták az indometacin 1%-os lúgos oldatát. A vizsgálatban részt vevő betegeknél több mint 6 hónapja fennállt a cystoid macula oedema. Naponta négyszer alkalmazták az indometacin-oldatot, a kezelést legalább nyolc hétig folytatták, majd a kezelés abbahagyása után legalább három hónapig nyomon követték

¹ Hun. Pat. 185.926, Védjegy száma: 137.706, Ogyi Eng.: S-386-1994

² Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutatóintézete, Budapest

* A vizsgálat az Indosol kezelés hatására nagyobb csarnokvíz-tartalmat mutatott mind a másik két indometacin-készítmény esetében, valamint kevesebb betegnél észleltek emelkedett szemnyomást a műtét utáni napon.

a beteg állapotát. A szemcsepp hatékonyságát a látás-élesség meghatározásával és fluoreszcien angiográfiával vizsgálták. Az így nyert eredmények valószínűsítik, hogy az indometacin szemcsepp alkalmazása és a cystoid macula oedema oldódása között egyes összefüggés van.

Rosetti és munkatársai (35) 16 különböző szemészeti intézetben folytatott vizsgálat eredményét összegezték. E tanulmány szerint is érdemes cataractaműtét után gyógyszeres kezelést alkalmazni a cystoid macula oedema megelőzésére.

Figyelembe véve a megelőzés reményét tápláló adatokat (27, 31, 35), valamint hogy a SOTE II. Szemklinikán az immár 16 éve több ezer beteg alkalmazott Indosol még semmilyen hátrányos mellékhatást nem mutatott, cataractaműtéten átesett betegeken az Indosolt (MTA, KKKI) a műtét elő- és közvetlen utókezelése mellett (19, 20) hosszabb időn át alkalmazzuk. Uveitisre hajlamos betegek latanoprostkezelése mellett Indosolt is használunk Ayyala (2) és Miyake (29) ismertetéséhez hasonlóan. NSGY-k alkalmazásával a latanoprost kellemetlen mellékhatásai kivédhetők, és a két szemcsepp együttesen biztonságosabbá teszi a kezelést.

IRODALOM: 1. Ambache, N.: Irin, a smooth muscle contracting substance in rabbit iris. *J. Physiol.*, 1995, 129, 65. – 2. Ayyala, R., Cruz, D. A., Margo, C. E. és mtsai: Cystoid macula oedema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am. J. Ophthalmol.*, 1996, 103, 138–147. – 3. Bausz M., Megyesi M., Kenyeres A.: A 0,03% Flurbiprofen cseppel szerzett tapasztalataink. *Szemészet*, 1990, 127, 237–240. – 4. Bazan, H. E. P., Birkle, D. L., Beuerman, R. és mtsai: Inflammation induced stimulation of the synthesis of prostaglandins and lipooxygenase products in rabbit cornea. *Curr. Eye Res.*, 1985, 4, 175–179. – 5. Bazan, N. G., Allan, G.: Signal transduction and gene expression in the eye: A contemporary view of the pro-inflammatory, anti-inflammatory and modulatory roles of prostaglandins and other bioactive lipids. *Surv. Ophthalmol.*, 1997, 41, S23–S34. – 6. Bazan, N. G., Fletcher, B. S., Herschman, H. R. és mtsai: Platelet activate the inducible prostaglandin synthase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994, 91, 5252–5256. – 7. Becquet, F., Courtois, Y., Goureau, O.: Nitric oxide in the eye: Multifated roles and diverse outcomes. *Surv. Ophthalmol.*, 1997, 42, 71–82. – 8. Bito, L. Z.: Absorptive transport of prostaglandins from intraocular fluids to blood: a review of recent findings. *Exp. Eye Res.*, 1973, 16, 299–306. – 9. Bito, L. Z.: Prostaglandins: a new approach to glaucoma management with a new, intriguing side effect. *Surv. Ophthalmol.*, 1997, 41, S1–S14. – 10. Bito, L. Z. és Rác P.: Latanoprost (Xalatan): új lehetőség az elsődleges nyitott zugú és normotenzív glaucoma kezelésében. *Szemészet*, 1997, 134, 11–14. – 11. Bito, L. Z., Wallenstein, M. C.: Transport of prostaglandins across the blood-aqueous barriers and the physiological significance of these absorptive transport processes. *Exp. Eye Res.*, 1977, 25 (Suppl.), 229–243. – 12. Cseke L.: Intraoperatív miószigátlás 0,03% Flurbiprofen cseppel, tervezetten nyitott-tokos szürkehályog műtétek során. *Szemészet*, 1991, 128, 85–87. – 13. Gömör B.: A szelektív ciklooxygenáz gátlás. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 395–399. – 14. Green, K., Bowman, K., Luxenburg, M. N. és mtsai: Penetration of topical indomethacin into phakic and aphakic rabbit eyes. *Arch. Ophthalmol.*, 1983, 101, 284–288. – 15. Gupta, A. G., Hirakata, A., Proia, A. D.: Effect of inhibitors of arachidonic acid metabolism on corneal reepithelization in the

rat. *Exp. Eye Res.*, 1993, 56, 701–708. – 16. Hawkey, C., Kahan, A., Steinbrück, K. és mtsai: Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br. J. Rheumatology*, 1998, 37, 937–945. – 17. Hessemmer, V., Schmitt, K., Jacobi, A.: Entzündungshemmende Effekte und Kammerwasser-konzentrationen verschiedener nichtsteroidaler Anti-phlogistika bei extrakapsularer Kataractchirurgie. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 1996, 208, 161–166. – 18. Hoyng, P. F. J., Rulo, A., Greve, E. és mtsai: The additive intraocular pressure lowering effect of latanoprost in combined therapy with other ocular hypotensive agents. *Surv. Ophthalmol.*, 1997, 41, S93–S98. – 19. Imre, Gy.: Resorption and postoperative anti-inflammatory Wirkung von „Indomethacin Soluble“ Augentropfen. *Fortsch. Ophthalmol.*, 1989, 86, 82–83. – 20. Imre Gy., Szalay E., Bögi J. és mtsai: A hályogműtét utáni tenziófokozódásról és megelőzéséről. *Szemészet*, 1986, 123, 119–122. – 21. Jouzeau, J. Y., Terlain, B., Abid, A. és mtsai: Cyclooxygenase isoenzymes. *Drugs*, 1997, 53, 563–582. – 22. Kahán, A.: Developmental implications of ocular pharmacology. *Pharm. Ther. Szerk.: Papp J. Gy. Pergamon Press*, 1985, 28, 163–226. – 23. Kahán, L. I.: Die Biochemie des Auges. *Akadémiai Kiadó, Budapest*, 1982. – 24. Kahán L. I.: A prosztaglandinok szerepe a szem szöveteiben. *Az Orvostudomány Aktuális Problémái. Medicina, Budapest*, 1985, 41, 23–31. – 25. Kahán L. I.: A látás biokémiája. *Medicina Kiadó, Budapest*, 1986. – 26. Kahán L. I., Bögi J., Farkas A. és mtsai: Az Indosol – nagy terápiás hatású nem szteroid gyulladásgátló – ismertetése. *Acta Pharmaceut. Hung.*, 1994, 64, 113–144. – 27. Koay, P.: The emerging roles of topical non-steroidal anti-inflammatory agents in ophthalmology. *Brit. J. Ophthalmol.*, 1996, 80, 480–485. – 28. Masferrer, J. L., Kulkarni, P. S.: A new approach to the therapy of ocular inflammation. *Surv. Ophthalmol.*, 1977, 41, S35–S40. – 29. Miyake, K., Ota, Ichiro, Mackubo, K. és mtsai: Latanoprost accelerates disruption of the blood aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch. Ophthalmol.*, 1999, 117, 34–40. – 30. Perkins, E. S.: Prostaglandins and the eye. *Adv. Ophthalmol.* Karger, Basel, 1975, 29, 22. – 31. Peterson, M., Yoshizumi, M. O., Hepler, R. és mtsai: Topical indomethacin in the treatment of chronic cystoid macular edema. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1992, 230, 401–405. – 32. Rác, P., Ruzsonyi, M. R., Nagy, Z. T. és mtsai: Maintained intraocular pressure reduction with a once-a-day application of a new prostaglandin F_{2α} analog (PH XA 41). *Arch. Ophthalmol.*, 1993, 111, 657–661. – 33. Rác, P., Ruzsonyi, M. R., Nagy, Z. T. és mtsai: Around the clock intraocular pressure reduction with a once daily application of latanoprost by itself or in combination with timolol. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114, 268–273. – 34. Resul, B., Stjernschantz, J., Selén, G. és mtsai: Structure – activity relationships and activity profiles of some ocular hypotensive prostanoids. *Surv. Ophthalmol.*, 1997, 41, S47–S53. – 35. Rosetti, L., Chaudhuri, J., Dickersin, K.: Medical prophylaxis and treatment of cystoid macula edema. *Ophthalmology*, 1997, 105, 387–366. – 36. Rowe, J. A., Hattenhauer, M. G., Herman, D. C.: Adverse side-effects associated with latanoprost. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 124, 683–685. – 37. Schuster, V. L., Lu, R., Coca-Prados, M.: The prostaglandin transporter is widely expressed in ocular tissues. *Surv. Ophthalmol.*, 1997, 41, S41–S45. – 38. Takáts I.: A prosztaglandinok jelentősége a szemben. Újabb eredmények a szemészetben. *Orsz. Szemészeti Int. Kiadványa*, 1978, 7–30. – 39. Tüdös F. H. és Sági Gy.: A FoNo VI-ba újonnan felvett Indosol szemcsepp ismertetése. *Gyógyszerészet*, 1986, 40, 1–3. – 40. Warwar, R. E., Bullock, J. D. és Ballal, D.: Cystoid macula edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. *Ophthalmology*, 1998, 105, 263–268.

(Kahán L. Ilona dr., Budapest, Mária u. 39. 1085)

Az Orvosi Hetilap 1999, 140, 41, számában 2297–2300. oldalon jelent meg a „Malignus és benignus systemás mastocytosis egy-egy esete” című esettanulmány. Sajnálatos módon helytelenül lett feltüntetve az érintett intézmények vezetőinek neve. A helyesbített rész az alábbiak szerint módosul:

Malignus és benignus systemás mastocytosis egy-egy esete

Mezei Piroksa dr.¹, Bencsik Zsuzsa dr.¹, Vicze Brigitta dr.¹, Simon Kornél dr.¹, István Lajos dr.² és Pajor László dr.³

Szent György Kórház, Székesfehérvár, II. Belgyógyászati Osztály (oszt. vez. főorvos: Simon Kornél dr.)¹

Markusovszky Kórház, Szombathely, Haematológiai Osztály (oszt. vez. főorvos: Iványi János dr.)²

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Pathológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)³

Olvasóink és az intézetvezetők szíves elnézését kérjük.

Telviran[®]

aciklovir

400 mg tableta
200 mg tableta
5% krém

ÚJ!

Közgyógyellátottak részére
térítésmentesen rendelhető

Az elérhető,
hatékony terápia,
ami csak
a vírusokat teszi főnkre...

További információ



EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály

tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

Synovialis sarcoma kettős jelölésű fluorescens in situ hibridizációs vizsgálata

Sápi Zoltán dr.¹, Antal Imre dr.², Túri András dr.³, Szendrői Miklós dr.² és Bodó Miklós dr.¹

Szt. János Kórház, Budapest, Patológiai Osztály, Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Onkopathológiai és Citodiagnosztikai Tanszék, Budapest (igazgató: Bodó Miklós dr.)¹

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Ortopédiai Klinika (igazgató: Szendrői Miklós dr.)²

Szt. János Kórház, Budapest, Ortopédiai Osztály (osztályvezető főorvos: Krakovits Gábor dr.)³

A synovialis sarcomák mintegy 95%-ában jellegzetes és diagnosztikus értékű reciprok kromoszóma-transzlokáció t(X; 18) (p11,2; q 11,2) mutatható ki. A kettős jelölésű fluorescens in situ hibridizációs (FISH) technika alkalmazásának (interfázisú sejtmagokon) igen nagy diagnosztikus jelentősége van a mindennapi citopatológiai gyakorlatban. A specifikus transzlokációt esetükben kromoszómális X „painting” és kromoszómális 18 centromerikus próbákkal mutatták ki synovialis sarcoma-ból származó keneteken. Eredményeik azt mutatják, hogy szövettani értékű preoperatív diagnózis adható aspirációs citológiai keneteken, és a specifikus transzlokációk kimutatásának lehetősége mérföldkövet jelenthet a lágyrésztumorkok preoperatív diagnosztikájában.

Kulcsszavak: fluorescens in situ hibridizáció (FISH), synovialis sarcoma, lágyrésztumorkok, t(X; 18)

Dual fluorescence in situ hybridization analysis of synovial sarcomas. Synovial sarcoma have (about in 95% of the cases) the specific and characteristic reciprocal chromosomal translocation t(X; 18) (p11.2; q 11.2). Application of dual-colour fluorescence in situ hybridization (FISH) on interphase nuclei to identify the specific translocation has a diagnostic importance for daily pathological practice. For visualisation of the translocated chromosomal fragments of synovial sarcoma cells on imprint smears, chromosome X painting probes and chromosome 18 centromeric probes were used. Our present study indicates that the precise preoperative diagnosis of synovial sarcoma using dual-colour FISH is possible on smears and this possibility (to identify specific chromosomal translocations in soft tissue tumours) is a landmark in the preoperative diagnosis of soft tissue sarcomas.

Key words: Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), synovial sarcoma, soft tissue tumors, t(X; 18)

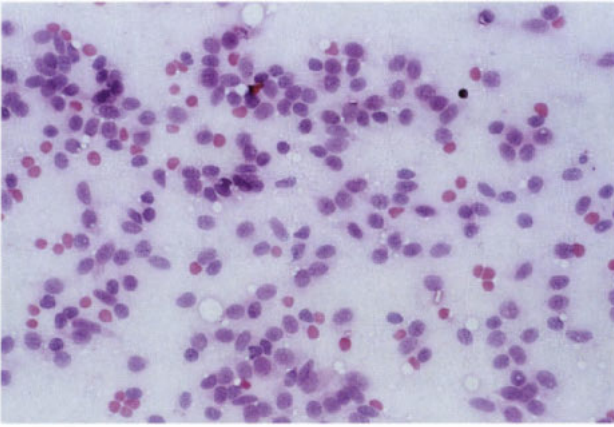
A synovialis sarcoma meglehetősen ritka (2,7%/100 000 fő), jól definiált lágyrésztumor, bifázisos és monofázisos formával, de immunfenotípusát tekintve gyakran bifázisos tumorként jelentkezik. Többnyire adolescens korban, illetve fiatal felnőttekben fordul elő, jellegzetesen végtagokon, paraarticularisan, de ezen kívül szinte minden lokalizációban leírták már (3, 4, 5, 6, 12, 17). Diagnózisában segítséget nyújt a morfológia mellett a jellegzetes immunfenotípus, ami vimentin és pankeratin, illetve EMA (epithelialis membránantigén) koexpressziója formájában jelentkezik, valamint az esetek egy részében CD-99 pozitivitás is megfigyelhető, ami egyébként Ewing/PNET sarcomára jellemző (2, 9, 18). Néha azonban a monofázisos formákat igen nehéz elkülöníteni az egyéb sarcomaféleségektől, illetve még bonyolultabb, ha aspirációs citológiai mintából kell pontos diagnózist adni. Tekintettel arra, hogy a synovialis sarcomák döntő többségében (kb. 95%) specifikus transzlokáció t(X; 18) (p11,2; q11,2) mutatható ki (7, 8, 10, 11, 19), ennek igazolásával szövettani értékű preoperatív diagnózis adható, illetve kérdéses esetben a synovialis sarcoma szövettani diagnózisa megerősíthető vagy éppen kizárható. Esetünkben (tudomásunk szerint) Magyarországon először

mutattunk ki specifikus transzlokációt interfázisú sejteken, „painting” és centromerikus kromoszómaprobák együttes alkalmazásával.

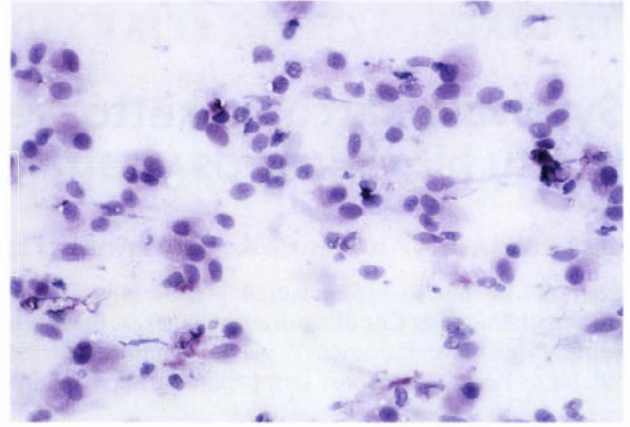
Esetismertetés, eredmények

1. eset: 52 éves férfi jobb lábhát-boka lágyrésztumorának aspirációs citológiai vizsgálatát végeztük a Szt. János Kórház aspirációs citológiai ambulanciáján. A kenet sejtűs volt, a sejtek kissé megnyúltak, monomorfnak, ugyanakkor atípusosnak bizonyultak, a citoplazmahatár elmosódott volt (1. ábra). A DNS-tartalom vizsgálata diploid értéket mutatott, jelezve, hogy jelentősebb számbeli kromoszómaeltérés nincs. Immuncitokémiai vizsgálatokkal vimentin-, keratin-pozitivitás egyaránt igazolható volt, míg az S-100 protein és CD-99-es reakciók negatívak lettek. Ki-67-es reakcióval 15–16%-os proliferációs index mutatkozott. Mivel a fenti eredmények alapján alapvetően synovialis sarcoma diagnózisa jött szóba, ennek igazolására specifikus X;18 transzlokációs interfázisú citogenetikai vizsgálatot végeztünk X painting próbával (a teljes X kromoszómát festi), amely streptavidin FITC-tal volt jelölve (Onkor), valamint 18-as próbával (a 18-as kromoszóma centromerikus régióját festi), amely antidigoxigenin-rhodaminnal (Onkor) volt jelölve. A magfestés DAPI-val történt (kék szín), a FITC sárgászöldesen, míg a rhodamin piros színben fluoreszkált. Detektálásra Olympus BX-40 epifluoreszcens mikroszkópot használtunk triplet (hármás) szűrővel. A vizsgálat t(X; 18)-at igazolt, amennyiben különálló piros foltszerű és éles zöldessárga szignál mellett egymásra szuperponálódott, piros és zöldessárga szignál is megjelent (2. ábra). Próbabíopszia után a lábszár középső-felső harmadának határán amputáció következett, me-

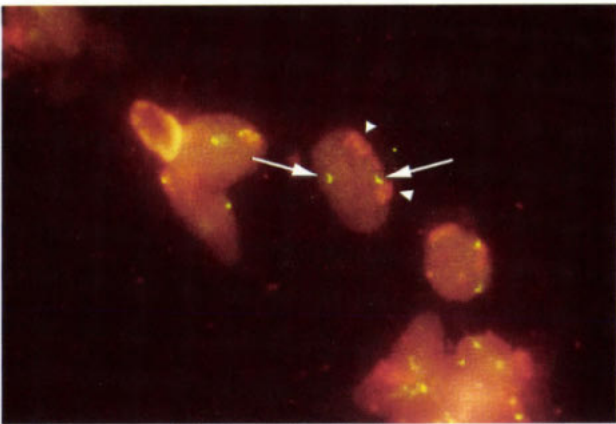
Rövidítések: FISH = Fluorescens in situ hibridizáció; DAPI = diamidino-2-fenilindole; FITC = Fluoreszcens izotiocianát



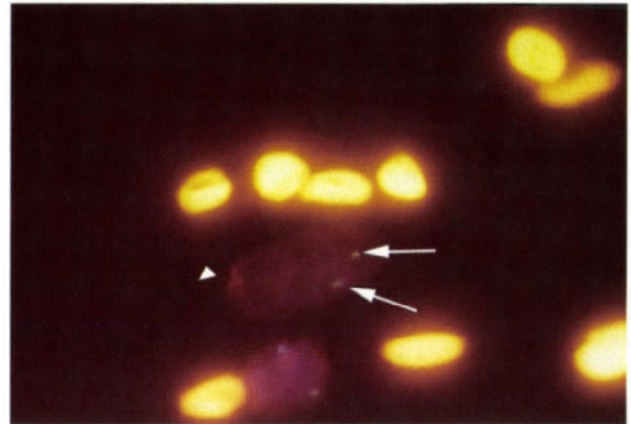
1. ábra: Fériből származó sejtűs kenet, viszonylag monomorf, de atípusos, kissé elmosódott citoplazmahatárú sejtek. Nucleolus nem látható (HE, x200)



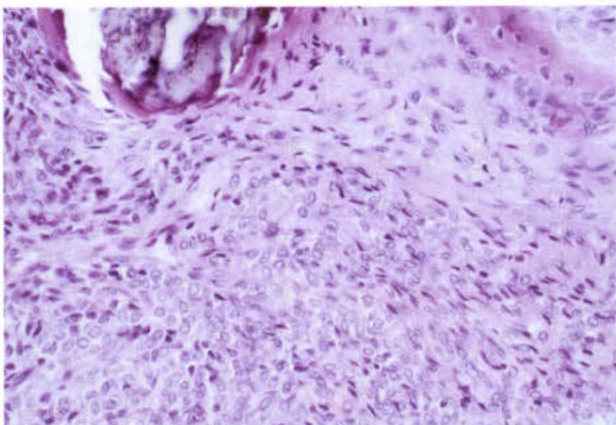
4. ábra: Fériből származó sejtűs kenet, atípusos, kissé megnyúlt, viszonylag széles citoplazmájú sejtekkel. Synovialis sarcoma merült fel (HE, x200)



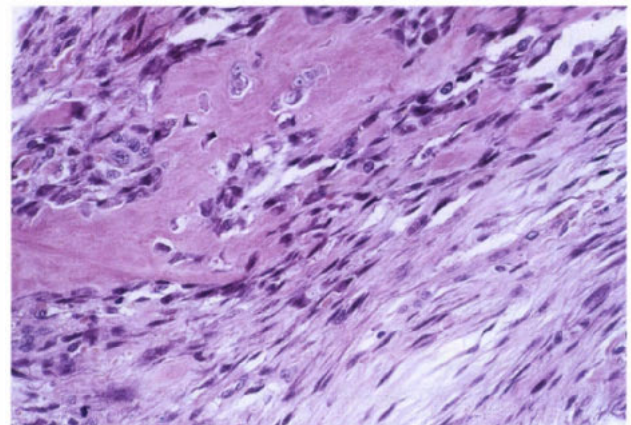
2. ábra: Az előző esetből származó keneten igazolt t(X; 18). A sárga pöttyök a 18-as kromoszómát (nyíl), míg a piros foltok az X kromoszómát (nyílhegy) jelzik. Magyarázat a megbeszélés részben (fluorescens in situ hibridizáció, X painting és 18-as centromerikus próbákkal, x1000)



5. ábra: A 4. ábrán látható esetből származó keneten elvégzett fluorescens in situ hibridizációs vizsgálattal a t(X; 18) nem igazolódott. A sárga pöttyök a 18-as kromoszómát (nyíl), míg a piros folt az X kromoszómát (nyílhegy) jelzik. Magyarázat a megbeszélés részben (fluorescens in situ hibridizáció, X painting és 18-as centromerikus próbákkal, x1000)



3. ábra: Synovialis sarcoma szövettani képe heterotrop ossificációval (HE, x200)



6. ábra: Panniculitis ossificans szöveti képe (HE, x200)

lyet a SOTE Ortopédiai Klinikán végeztek el, a szövettani vizsgálat mindkét esetben monofázisos synovialis sarcomát igazolt, grade III., proliferációs index 18–20%, p-53 és MDM-2 negatív (3. ábra).

2. eset: 48 éves férfi jobb kéz V. ujj alappercének duzzanata miatt került a Szt. János Kórház aspirációs citológiai ambulanciájára. A keneteken enyhén atípusos, viszonylag éles citoplazmahatárú, enyhén megnyúlt daganatsejtek voltak láthatók (4. ábra). Osteoclast típusú óriássejt nem volt igazolható. Diffúz óriássejtes inhuvelytumor lehetősége mellett synovialis sarcoma lehetősége is felmerült, ezért ebben az esetben is citogenetikai vizsgálatot végeztünk t(X; 18) kimutatására, ami negatív eredménnyel járt (két zöldessárga és egy piros szeparált szignált láttunk), így synovialis sarcoma lehetősége kizárható volt (5. ábra). A tumor eltávolításra a Szt. János Kórház Ortopédiai Osztályán került, a végleges szövettani diagnózis: panniculitis ossificans (6. ábra).

Megbeszélés

A molekulárpatólógiai módszerek egyre inkább tért hódítanak a mindennapi patológiai diagnosztikában, prognosztikában. Pajor László dr. az Orvosi Hetilapban nemrég megjelent kitűnő cikkében (14) részletes áttekintést ad az interfázis citogenetikai alkalmazási lehetőségeiről, elsősorban hematológiai, de más tumorok eseteiben is. Míg hematológiai tumorokban már régóta használatosak az ún. transzlokációs próbák (1), addig szolid tumorok és különösen lágyszövetű tumorok tekintetében ilyen transzlokációs próbák még nem állnak rendelkezésre. Megoldható viszont ezen probléma, ha kettős (eltérő színű) jelölésű és különböző típusú kromoszomális próbákat használunk. Az egyik lehet például FITC-vel jelölt (sárgászöldes) centromerikus próba, ami egy éles szignálként jelentkezik és az adott kromoszóma specifikus régióját mutatja ki, a másik lehet ún. painting, például rhodaminnal (piros) jelölt próba, ami a teljes kromoszómát jelöli, és így egy nagyobb elmosódott foltot kapunk szignálként. Normál esetben, ha nincs transzlokáció, akkor X painting próbát (piros) és centromerikus 18-as próbát (sárgászöldes) használva nőből származó tumor esetén két piros nagyobb foltot és két sárgászöldes éles pöttyöt (szignált) kapunk, míg férfiből származó tumornál értelemszerűen a két éles sárgászöldes szignál mellett csak egy piros foltot láthatunk. Amennyiben X;18 transzlokáció van, értelemszerűen egy rész az X kromoszómából átkerül a 18-as kromoszómára, férfi esetében (ahogy ez saját esetünkben is történt) egy piros foltot és egy éles sárgászöldes szignált látunk egymástól függetlenül, míg egy másik piros folt és egy másik éles sárgászöld szignál szorosan egymás mellett helyezkedik el. Ha nőről van szó, akkor két piros foltot és egy másik sárgászöldes éles szignált látunk egymástól függetlenül, és ezen kívül van még a szorosan együtt levő piros folt és sárgászöldes éles szignál. Ilyen típusú kettős jelöléssel elméletileg számos lágyszövetű sarcoma-féleség mutatható ki, bár ezek gyakorlati alkalmazási lehetőségeit a jövő igazolja. A legfontosabb konstans kromoszóma-transzlokációk lágyszövetű tumorok esetén az 1. táblázatban láthatók (13). A lágyszövetű sarcomák kezelésében sokszor perdöntő (különösen recidívákat illetően) a primer sebészi kezelés (15). Minél pontosabb a preoperatív aspirációs citológiai diagnózis, annál biztosabban lehet a szükséges műtétet tervezni, illetve adott esetben a preoperatív kemo- vagy sugár-

terápiát alkalmazni. A lágyszövetű tumorok aspirációs citológiai vizsgálata ma már rutinszerű eljárásnak számít, de egyben komoly kihívást is jelent a citopatológus számára (17). A kiegészítő vizsgálatokkal azonban bizonyos esetekben szövettani értékű diagnózis adható. Kiegészítő vizsgálatnak számít az immuncitokémia, amellyel a fenotípus kérdésére kapunk választ (keratin, vimentin, desmin, alfa-simaizom-actin, CD-68, S-100, CD-34, CD-31 stb.), az össz-DNS-tartalom-meghatározás (16), melynek segítségével a ploiditást határozzuk meg, és benignitásmalignitás kérdésében tájékozódhatunk; a Ki-67 proliferációs frakció-meghatározás mint prognosztikai faktor, és adott esetben perdöntő módon a citogenetikai vizsgálat, mely specifikus lehet egyes lágyszövetű tumorok esetén.

1. táblázat: Lágyszövetű sarcomák karakterisztikus transzlokációi

Tumortípus	Transzlokáció
Synovialis sarcoma	t(X; 18) (p11; q11)
Alveolaris rhabdomyosarcoma	t(2; 13) (q35; q14)
Világos sejtes sarcoma	t(12; 22) (q13; q12)
Desmoplasticus kereksejtes tumor	t(11; 22) (p13; q12)
Myxoid liposarcoma	t(12; 16) (q13; p11)
Extrasceletalis myoxid chondrosarcoma	t(9; 22) (q22; q12)

Eseteinkben egy synovialis sarcoma feltételezett diagnózisának bizonyítása sikerült, illetve egy feltételezett synovialis sarcoma lehetőségét tudtuk kizárni, ezzel elkerülve a feleslegesen kiterjesztett műtétet.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket nyilvánítjuk ki Polgár Zoltánné és Szilágyiné Paulusz Mónika immunhisztokémiai szakasszisztenseknek a FISH-reakcióban végzett munkájukért. A munka az 1-7/1996/ETT., VIII/461/96/ETT., 60-1/1998/ETT. és 80-4/1998/ETT. számú kutatási pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Arnoldus, E. P. J., Wiegant, J., Noordesmeer, I. A.: Detection of the Philadelphia chromosome in interphase nuclei. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1990, 54, 108–111. – 2. Dei Tos, P. A., Wadden, C., Calonje, E. és mtsai: Immunohistochemical demonstration of glycoprotein p30/32^{MIC2} (CD-99) in synovial sarcoma. A potential cause of diagnostic confusion. *Appl. Immunohistochem.*, 1995, 3 (3), 168–173. – 3. Enzinger, F. M., Weiss, S. W.: *Soft tissue tumours*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1995. – 4. Hajdu, S. I., Shiu, M. H., Fortner, J. G.: Tendosynovial sarcoma. A clinicopathological study of 136 cases. *Cancer*, 1977, 39, 1201–1217. – 5. Hampole, M. K., Jackson, B. A.: Analysis of 25 cases of malignant synovioma. *Can. Med. Assoc. J.*, 1968, 99, 1025–1029. – 6. Knox, L. C.: Synovial sarcoma. Report of three cases. *Am. J. Cancer*, 1936, 28, 461. – 7. Limon, J., Dal Cin, P., Sandberg, A. A.: Translocation involving the X chromosome in solid tumours. Presentation of two sarcomas with t(X; 18) (q13; p11). *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1986, 19, 87–91. – 8. Limon, J., Mrozek, K., Mandahl, N. és mtsai: Cytogenetics of synovial sarcoma: presentation of ten new cases and review of the literature. *Genes Chromosom Cancer*, 1991, 3, 338–345. – 9. Lopes, J. M., Bjerkehagen, B., Holm, R. és mtsai: Immunohistochemical profile of synovial sarcoma with emphasis on the epithelial-type differentiation. A study of 49 primary tumours, recurrences and metastases. *Path. Res. Pract.*, 1994, 190, 168–177. – 10. Mandahl, N., Höglund, M., Mertens, F. és mtsai: Cytogenetic aberrations in 188 benign and borderline malignant adipose tissue tumours. *Genes Chrom. Cancer*, 1994, 9, 207–215. – 11. Mandahl, N.: Cytogenetics and molecular genetics of bone and

soft tissue tumors. Adv. Cancer Res., 1996, 69, 63–99. – 12. *Nicholson, A. G., Rigby, M., Lincoln, C. és mtsai:* Synovial sarcoma of the heart. Histopathology, 1997, 30, 349–352. – 13. *Nilbert, M.:* Molecular and cytogenetics of soft tissue sarcomas. Acta Orthop. Scand. (Suppl. 273.), 1997, 68, 60–67. – 14. *Pajor L.:* Az interfázis citogenetikai alkalmazási lehetőségei az onkopatológiai diagnosztikában. Orv. Hetil., 1998, 139, 49, 2939–2946. – 15. *Raaf, J. H.:* Soft Tissue Sarcomas. Diagnosis and Treatment. Mosby 1993. – 16. *Sápi, Z., Bodó, M., Sugár, J.:* DNA cytometry of soft tissue tumours with TV image analysis system. Path. Res. Pract., 1989, 185, 363–367. – 17. *Sápi, Z., Bodó, M., Megyesi, J. és mtsai:* Fine needle aspiration cytology of biphasic synovial sarcoma of soft

tissue: report of a case with ultrastructural, immunohistological and cytophotometric studies. Acta Cytol., 1990, 34, 69–73. – 18. *Stevenson, A. J., Chatten, J., Bertoni, F. és mtsai:* CD-99 (p30/32^{MIC2}) neuroectodermal/Ewing's sarcoma antigen as an immunohistochemical marker. Review of more than 600 tumors and the literature experience. App. Immunohistochem., 1994, 2, 231–240. – 19. *Turc Carel, C., Dal Cin, P., Limon, J. és mtsai:* Involvement of chromosome X in primary cytogenetic change in human neoplasia: nonrandom translocation in synovial sarcoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987, 84, 1981–1985.

(Sápi Zoltán dr., Budapest, Diósárok u. 1. 1125)

ÚJDONSÁG!

Ivanics György (szerk.): Esztétikai plasztikai sebészet

Az utóbbi évtizedekben a plasztikai sebészet hatalmas fejlődésnek indult, sok új beavatkozás vált a mindennapi munka részévé, és ennek következtében meredeken emelkedett az esztétikai műtétekre várók száma.

A felhalmozott ismeretek egy csokorba gyűjtése szükséges és aktuális volt a hazai szakemberek számára. Ez a tankönyvként is kiválóan használható kötet az alapoktól a legmodernebb eljárásokig minden olyan tudnivalóval megismerteti az olvasót, amely még magyar nyelven sehol sem jelent meg ilyen egységes szerkezetben. A kötetet kiegészítő CD melléklet segíti a leírtak megértését és megtanulását. A könyv elsősorban plasztikai sebészeknek készült, mivel azonban e szakma részben interdiszciplináris, a más szakterületen dolgozók számára is hasznos ismereteket tartalmaz. Minden orvos kerülhet olyan helyzetbe, hogy nyilatkoznia kell, betegének érdemes-e plasztikai sebészhez fordulnia az adott problémával. A helyes döntés meghozatalához nyújt segítséget a könyv.

A műtétes szakmák képviselőit például a metszések plasztikai sebészeti módszereinek megismerése és a szakmájukhoz tartozó interdiszciplináris beavatkozásokról szóló fejezetekben leírtak segítik.

Nekik és minden érdeklődőnek ajánljuk a könyvet.

A Professio Kft. és a Springer Orvosi Kiadó közös könyve kapható a kiadó könyvesboltjában és az orvosi szakkönyvesboltokban.

Ár: 9950,- Ft

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,

pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

Megrendelőlap

(OH 99/48.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az *Ivanics (szerk.): Esztétikai plasztikai sebészet* című művet példányban, 9950 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli.

Elfogadom, hogy az Orvosi Hetilap előfizetőit illető kedvezmény erre a kiadványra nem vonatkozik.

.....
aláírás

Hasnyálmirigy-szigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban

Pánczél Pál dr., Külkey Orsolya dr.¹, Luczay Andrea dr.¹, Bornemisza Beryll¹, Illyés György dr.², Halmos Tamás dr.³, Baranyi Éva dr.⁴, Blatniczky László dr.⁵, Mészáros József dr.⁴, Kerényi Zsuzsa dr.⁶, Gerő László dr.⁷, Tamás Gyula dr.⁷, Hosszúfalusi Nóra dr., Horváth Laura dr., Madácsy László dr.¹ és Romics László dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, III. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Romics László dr.)

I. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)¹

II. Patológiai Intézet (igazgató: Kádár Anna dr.)²

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest, X. Belosztály (osztályvezető: Halmos Tamás dr.)³

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Diabetológiai Szakambulancia (vezető: Baranyi Éva dr.)⁴

Budai Gyermekkórház, Budapest (igazgató: Blatniczky László dr.)⁵

Szent Imre Kórház, Budapest, II. Belosztály Diabetológiai Részleg (vezető: Kerényi Zsuzsa dr.)⁶

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: De Châtel Rudolf dr.)⁷

Az autoimmun eredetű inzulintermelő béta-sejtek károsodása által okozott cukorbetegség kialakulásának legjobban vizsgálható jellegzetessége a szigetsejt elleni autoantitestek megjelenése. Az indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel kimutatható szigetsejt elleni citoplazmatikus antitestet (ICA) tartalmazó savók antitestkeveréket tartalmaznak, melyek közül a glutaminsav decarboxiláz elleni antitest (GADA) és a tirozinfoszfátáz elleni antitest (IA2-antitest) vizsgálata már rutinszerűen kivitelezhető. A szerzők célja a szigetsejt elleni antitest-kimutatás klinikai jelentőségének vizsgálata volt. Kontroll és minőségbiztosítás céljából ismert cukorbeteg rokon nélküli 118 nem diabeteses gyermeket és felnőttet, valamint 366 frissen felfedezett, illetve régebb óta fennálló 1. típusú diabetesesben szenvedő gyermeket és felnőttet vontak be. Az 1. típusú diabetes előrelépésének lehetőségét elemezték az 1. típusú cukorbeteg első fokú rokonnal rendelkező 596 nem cukorbeteg gyermek vizsgálatával. A 320 felnőttkorban kialakuló, legalább fél évig inzulinkezelésre nem szoruló cukorbetegségben szenvedő, illetve a 68 gesztációs cukorbeteg antitest-szűrésével keresték ezekben a betegcsoportokban az autoimmun szigetsejtkárosodás által okozott eseteket. Végül 7 eset ismertetésével demonstrálják az antitestvizsgálatok jelentőségét a pontos diagnózis felállításában és a kezelés megválasztásában. Az ICA-meghatározás indirekt immunfluoreszcenciával, a GADA és IA2 antitest-kimutatás radioimmunoassay segítségével történt. A diabeteses rokon nélküli nem diabeteses populációban az ICA- és a GADA-vizsgálat minden esetben negatív eredménnyel járt. A frissen felfedezett 1. típusú cukorbeteg gyermekek 39%-a csak ICA-, 44%-a csak GADA-, valamelyik a kettő közül 80%-ban pozitív volt, mutatóva a gyakori kettős antitest-előfordulást. Az újonnan kórosított 1. típusú diabeteses felnőttekben csak ICA 21%-ban, csak GADA 7,1%-ban, valamelyik a kettő közül 93%-ban mutatkozott pozitívnak, azaz többségében itt is kettős antitest-pozitivitás volt. Az 596 nem diabeteses, de 1. típusú cukorbeteg rokonnal rendelkező gyermek közül 23 ICA-pozitív volt, közülük 5 lett cukorbeteg a rövid megfigyelési idő alatt. A cukorbeteggé válók általában több autoantitestre (GADA, IA2) is pozitívak voltak. Egy ICA-negatív gyermek is diabeteses lett. A 30 éves kor után kialakuló, a felfedezést követően legalább fél évig inzulinkezelésre nem szoruló esetek 13%-a bizonyult csak ICA-, 17%-a csak GADA-, 27%-a valamelyik antitestre pozitívnak. Az antitestpozitivitás a rövid idő alatt kialakuló inzulindependenciával járt együtt. A 68 gesztációs cukorbeteg utánvizsgálatokor 10 ICA-pozitívat találtak, közülük heten már 1. típusú cukorbeteg, hárman pedig 2. típusú diabetesesek. Megállapítják, hogy a szigetsejt elleni autoantitestek vizsgálata 1. típusú cukorbeteg első fokú rokonaiban, a felnőttkorban kialakuló, 2. típusúknak látszó, de nem teljesen típusos (fiatalabb korban kezdődő, nem kövér, gyorsabban romló szénhidrát-anyagcseréjű) cukorbeteggekben és gesztációs diabetesben indokolt. Utóbbi két csoportban segíti a döntést az inzulinkezelés elkezdéséről.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, autoimmunitás, szigetsejt elleni antitestek

Detection of antibodies against pancreatic islet cells in the clinical practice. Development of diabetes mellitus caused by pancreatic beta-cell destruction of autoimmune origin is the result of a long lasting process. The most easily examinable feature of this stage is the occurrence of the islet cell antibodies. The sera which are positive for islet cell cytoplasmic antibodies (ICA), examined by indirect immunofluorescence, contain a mixture of antibodies. The glutamic acid decarboxylase (GAD), the tyrosin phosphatase (IA2), the insulin, and the GM2-1 glycolipid can be the targets of these antibodies. One can routinely examine the ICA, the GADA, the IA2 antibodies. The detection of antibodies against insulin (IAA) and GM-2-1 glycolipid is not invented in the routine laboratory work. The aim of the authors was the evaluation of clinical significance of occurrence of islet cell antibodies: one hundred and eighteen nondiabetic children an adult human being without known diabetic first degree relatives and 366 type 1 diabetic children and adult patients served as controls. The authors evaluated the predictive value of the different islet cell antibodies to the development of type 1 diabetes mellitus in 596 nondiabetic children with type 1 diabetic first degree relatives. The authors looked for markers of beta-cell destruction among sera of 320 diabetics manifested after 30 years of age with at least half a year of non-insulin-dependency and in the sera of 68 females suffered from gestational diabetes after 0-14 years of the index pregnancy. Finally the authors report 7 cases in which the examination of islet cell antibodies helped the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Indirect immunofluorescence method was used for the detection of ICA, radioimmunoassay for that of GADA and IA2 antibodies. There was no positive reaction for ICA and GADA in the nondiabetic population without diabetic first degree relatives. Among the freshly diagnosed type 1 diabetic children 39% were positive for only ICA, 44% for only GADA and 80% for any antibodies. Among the freshly manifested type 1 diabetic adults ICA positivity only was observed in 21%, GADA positivity only in 7.1% and 93% for any antibodies. From the 595 nondiabetic children with type 1 diabetic first degree relatives 23 were positive for ICA, from whom 5 became diabetic during a two years observation period. These diabetic children had multiplex autoantibodies besides ICA. One child from this group, who was negative for ICA became diabetic, too. Among type 2 diabetic patients 13% were positive for ICA alone, 17% were positive for GADA alone and 27% were positive for any antibodies. The insulin dependency manifested in a short time was associated with antibody positivity. Among the gestational diabetics 10 were found positive for ICA. From them, 7 were type 1 diabetics, and 3 were type 2 diabetics at the time of the detection of antibodies. The authors suggest the need of determination of islet cell antibodies in the group of nondiabetic first degree relatives of type 1 diabetic patients (ICA, GADA, IA2 and IAA), in the group of non-insulin-dependent diabetics (ICA and GADA) as a screening for later insulin dependency, and in gestational diabetes after delivery (ICA) as screening for type 1 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, autoimmunity, islet cell antibodies

A diabetes mellitus genetikai, etiológiai, patogenetikai, metabolikus és klinikai szempontból is heterogén betegségcsoport. Nemcsak úgy heterogén, hogy van 1. típusú, 2. típusú, gesztációs stb. diabetes, hanem az egyes csoportok sem homogének. Nevezetesen például az autoimmun eredetű hasnyálmirigy-szigetsejt-károsodás megnyilvánulhat csökkent glükóztolerancia, 1. és 2. típusú diabetes mellitus, sőt gesztációs cukorbetegség klinikai képében is (23, 25). Ennek az áll a hátterében, hogy az autoimmun eredetű szigetsejt-károsodásra vezető folyamat bármely életkorban előfordulhat, hosszú ideig, hónapokig-évekig tarthat, sőt átmenetileg szünetelhet, mielőtt az inzulintermelő béta-sejtek teljes pusztulását okozza, vagy meg is állhat. Tehát az autoimmun eredetű diabetes mellitusnak is, más autoimmun betegséghez hasonlóan, széles klinikai spektruma van (23).

Az autoimmun eredetű diabetes mellitusra vezető folyamat harmadik stádiumában (az első stádium a *genetikai fogékonyság*, a második az *elindító tényező* behatása, míg a negyedik a *diabetes manifesztálódása*), az immunológiai abnormalitások időszakában hasnyálmirigy-szigetsejt elleni autoantitestek jelennek meg, mint a szigetsejt-károsodás jelzői. Az indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel kimutatott, citoplazmatikus festődést okozó autoantitest (ICA = *islet cell cytoplasmic antibody*) pozitív savók autoantitest-keveréket tartalmaznak, amelyek különböző szigetsejt-alkotórészek ellen termelődnek. Közülük jelenleg a glutaminsav dekarboxiláz elleni antitest (GADA), a tirozin foszfatáz elleni antitest (IA2-antitest), az inzulin elleni autoantitest (IAA) és a GM 2-1 glikolipid elleni autoantitest a legismertebb (2, 9, 20, 28).

A szigetsejt elleni citoplazmatikus antitest (ICA) kimutatása nehéz (16). Az antigénként egészséges emberi hasnyálmirigy kriosztátos metszeteit használó indirekt immunfluoreszcenciás kimutatás nemzetközi standardizálása, amelyben magunk is részt vettünk, éveket vett igénybe (4, 14, 24). Az adatok összehasonlíthatósága céljából, nemzetközi standard pozitív kontroll-savó segítségével meghatározott, ún. JDFU (Juvenile Diabetes Foundation Unit) egységekben adható meg az eredmény, a pozitivitás mértéke. A GADA és az IA2 antitest kimutatására (itt ismert aminosav sorrendű fehérjékről, mint enzimekről van szó) radioimmunoassayt fejlesztettek ki, amelyek kereskedelmi forgalomba is kerültek. Hasonló, radioligand assay alkalmazható az inzulin-autoantitest kimutatására, amely egyelőre nincs KIT formájában forgalomban. Kísérleti jellegű még a GM 2-1 antitest kimutatása.

Tanulmányunk célja annak vizsgálata volt, hogy a szigetsejt elleni antitestek kimutatása hogyan alkalmazható a klinikai gyakorlatban. Ebből a célból három na-

gyobb csoportot képeztünk: 1. a kontroll és minőségbiztosítás céljából alkalmazott esetek, 2. az autoimmun eredetű 1. típusú cukorbetegség lehetséges predikciója miatt vizsgált csoport, amelybe 1. típusú cukorbetegben szenvedő első fokú rokonoktól kivontuk a nem diabeteseseket, és 3. a cukorbetegség különböző klinikai formáiban szenvedő betegek csoportjai, az autoimmun eredetű esetek kiszűrése és ennek megfelelő terápiás következtetések levonása céljából. Rövid, táblázatos formában ismertettünk néhány cukorbeteg-esetet is, amelyekben a szigetsejt elleni antitestek vizsgálata segítette a pontos kórisme felállítását, a terápia megválasztását.

Betegek és módszerek

Kontroll céljából ismert cukorbeteg rokon nélküli, egyéb okokból vizsgált 68 nem cukorbeteg gyermeket (38 fiú, 30 lány, átlagéletkoruk 9,8 év [1-18 év szélső értékekkel]) és ismert diabeteses hozzátartó nélküli 50 degeneratív jellegű mozgásszervi betegség miatt kezelt felnőttet (24 férfi, 26 nő, átlagéletkor 49 év, 35-82 év szélső értékekkel) vontunk be vizsgálatunkba.

Vizsgálataink korábbi időszakában részben kontroll miatt is bevontunk 115 1. típusú cukorbeteg gyermeket és felnőttet, majd 125 frissen felfedezett 1. típusú diabeteses gyermeket. Később bevontunk 84 frissen felfedezett 1. típusú cukorbeteg gyermeket és 14 frissen felfedezett és 28 egy éven túl kialakult 1. típusú diabeteses felnőttet, akiket már jobban definiáltunk, és ICA mellett GADA-ra is vizsgáltunk.

Az 1. típusú diabetes előrejelzését célzó tanulmányban összesen 596 gyermek került, közülük 261-nek az édesanyja, 335-nek bármely szülője és/vagy testvére volt 1. típusú cukorbeteg.

Vizsgálatra került összesen 320, 30 éves kort követően kialakuló, legalább fél évig inzulinkezelésre nem szoruló cukorbeteg.

Élvégeztük az ICA-meghatározást végül 63 korábban gesztációs diabetesben szenvedő asszonyon, 4-14 évvel (átlag 7,8 évvel) az index terhességük után és 5 további 1. típusú cukorbeteggé váló gesztációs diabeteses betegen.

Összesen tehát 1468 személyen nyert adatainkat értékeltük. A szigetsejt citoplazma elleni antitest (ICA) meghatározást indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel végeztük, antigénként emberi pancreas kriosztátos metszeteit használtuk, második antitestként Heintel gyártmányú, FITC-vel jelzett antihuman IgG-t alkalmaztunk. A reakciót kezdettől fogva ugyanaz a személy értékeli, a reakció előkészítését öt éve végzi ugyanaz a hisztológus szakasszisztens (25). Öt éve használjuk a -70 °C-on tárolt ugyanazon pancreast. A kimutathatóság határa 10 JDFU. A Juvenile Diabetes Foundation (JDF) által szervezett Immunology and Diabetes Workshops (IDW) 12. ICA Proficiency Programja során laboratóriumunk validitása 73%, specificitása és konzisztenciája 100% volt. Hasonló eredménnyel járt az ENDIT tanulmány során szervezett Serum Exchange Program is.

A GADA és IA2-antitest-meghatározást radioimmunoassajval a Semmelweis OTE III. Belgyógyászati Klinika Izotóp Laboratóriumában végeztük, B. R. A. H. M. S., illetve Cent-AK KIT segítségével. A negativitás határértéke 0,9 U/ml, illetve 0,75 U/ml. Minőségbiztosítás céljából részt vettünk az IDW 4. GADA és 3. IA2 Proficiency Programjában.

Az esetismertetésekben értékelt C-peptid-szintet Byk-Mallikrodt KIT-tel a Semmelweis OTE III. Belgyógyászati Klinika Izotóp Laboratóriumában határoztuk meg. A gyakori mintavételezésű intravénás glükóztolerancia-teszt során 0,5 g/testsúlykilogramm glükózt alkalmaztunk, vérvételek a 0.-1.-3.-5.-10.-20.-30.-60. percben történtek.

A HLA tipizálást lymphocitotoxiciás mikromódszerrel az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet laboratóriuma végezte.

Rövidítések: ICA = szigetsejt citoplazma elleni antitest; GADA = glutaminsav dekarboxiláz elleni antitest; IA2-antitest = islet antigen 2 (tirozin foszfatáz) elleni antitest; FITC = fluoreszcencia-izotiocianát; JDFU = Juvenile Diabetes Foundation Unit; IDW = Immunology and Diabetes Workshops; ENDIT = European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial; HIETE = Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem; LADA = latent autoimmune diabetes in adult; MODY = maturity onset diabetes in the young; BMI = body mass index; DPT1 = Diabetes Prevention Trial 1; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; IVGTT = intravénás glükóztolerancia-teszt; HLA = humán leukocita antigén; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; kD = kilodalton

Eredmények

A cukorbeteg első fokú rokon nélküli 68 gyermek és 50 felnőtt között ICA-pozitív nem találtunk.

A predikciós csoportba került 596 egészséges gyermek közül 23 ICA-pozitív találtunk (3,9%). Közülük 5 lett a hároméves megfigyelési idő alatt 1. típusú diabetes. Megjegyezzük, hogy egy ICA-negatív gyermekben is kialakult az inzulindependens diabetes. E gyermek savóját később volt módunk GADA-ra és IA2-antitestre is vizsgálni: előbbire negatív, utóbbira azonban pozitívnek bizonyult (5,1 U/ml). Tehát az 596-ból 1% lett cukorbeteg, míg a 23 ICA-pozitívból 22%, azaz az ICA-pozitivitás a betegségkialakulás rizikóját nagyban növeli (1. táblázat). A HIETE-ről és a Budai Gyermekkorházból származó 1-1 diabetesessé váló gyermek savóját később vizsgálva mindkettő GADA-pozitív is volt (utóbbi igen alacsony titerben 0,91 U/ml), míg az utóbbi savót tudtuk IA2-antitestre is vizsgálni, amely szintén pozitívást (magas titerben: 32,5 U/ml) adott. A Budai Gyermekkorházból származó gyermeknek 17 hónap alatt levett 3 savómintájából végeztünk ICA-meghatározást, mindegyik pozitívnek bizonyult 10 és 40 JDFU közötti titerben, míg a többiek esetében csak egy savóminta vizsgálatára került sor.

Itt jegyezzük meg, hogy az első hazai ICA-pozitív egészséges, majd 1. típusú diabetesessé váló, egy évtizede már közölt (23) beteg savóját évtizedes -20 °C-on történt tárolás után elővéve GADA-negatív (0,3 U/ml), de magas titerben IA2 antitest-pozitív (14,8 U/ml) találtunk.

1. táblázat: A predikciós tanulmányban résztvevők adatai

	Egészséges gyermek 1. típusú diabeteses		
	anyával	I. fokú rokonnal	
	HIETE	I. Gyermek- klinika	Budai Gyermek- korház
n	261	301	34
Átlagéletkor (év)	6,92	n. a.	8,25
Szélső érték	2-15	n. a.	2-18
Fiú/lány	152/108	n. a.	19/15
ICA-poz.	8	10	5
Csak ICA-poz.	4	n. a.	n. a.
Csak GADA-poz.	9	n. a.	n. a.
ICA- és GADA-poz.	4	n. a.	n. a.
1. típusú cukorbeteg lett ICA-poz. → 1. típusú diab. (hónap)	1*	3	1
	12	6-24	17

Megjegyzés: * = ICA- és GADA-pozitív, n. a. = nincs adat

2. táblázat: Az 1. típusú cukorbeteg adatai

	1. típusú diabeteses gyermek + felnőtt	Frissen kórismézett 1. típusú diabeteses gyermek	Frissen kórismézett 1. típusú diabeteses gyermek	1. típusú diabeteses felnőtt frissen felfedezett	1. típusú diabeteses felnőtt 1. évén túl felfedezett
n	115	125	84	14	28
Nő/férfi	n. a.	n. a.	54/30		21/21
BMI kg/m ²	n. a.	n. a.	n. a.		22,6
Szélső érték	n. a.	n. a.	n. a.		14,9-29,4
Átlagéletkor (év)	n. a.	n. a.	8,8		37,3
Szélső érték (év)	n. a.	n. a.	2-18		18-68
ICA-poz./neg.	25/90	87/38	53/31	12/2	6/22
%	22	70	63	86	21
Csak ICA-poz.	n. a.	n. a.	10*	3	1
Csak GADA-poz.	n. a.	n. a.	12*	1	13
ICA- és GADA-poz.	n. a.	n. a.	29*	9	5
Bármelyik a. t. poz.	n. a.	n. a.	51*	13	19
Bármelyik a. t. poz. (%)	n. a.	n. a.	80*	93	67
ICA- és GADA-neg.	n. a.	n. a.	33*	1	9

Megjegyzés: n. a. = nincs adat, * = 64 meghatározásból, a. t. = antitest

A 115 tagú 1. típusú diabeteses (felnőtt + gyermek) csoportban az ICA-pozitivitás gyakorisága a cukorbeteg fennállási idejétől függött (frissen felfedezett esetben 64%), melyet a frissen felfedezett 125 tagú 1. típusú diabeteses gyermekcsoportban megerősítettünk (69,6%). Megjegyezzük, hogy az első 115 tagú csoportnak a vizsgálatát még 1986-1987-ben végeztük (22). Csak az ICA-vizsgálatot végezve friss diabeteses gyermekek körében 63%, csak a GADA vizsgálatot végezve 48%, a két antitest-kimutatást egyaránt végezve 79,6% gyakorisággal találtunk szigetsejt elleni antitest-pozitivitást. Frissen felfedezett felnőttkori (18 éves kor után kezdődő) 1. típusú diabetesben az autoimmun aktivitást a gyerekkorhoz képest nagyobb gyakorisággal jelzi az ICA- és GADA-pozitivitás, továbbá az egy éven túl fennálló esetekben ki kell emelni a GADA-pozitivitás gyakori fennmaradását (2. táblázat).

A még 1986-1987-ben vizsgált 153 tagú válogatás nélküli 2. típusú diabeteses betegcsoportban 9,15%-ban találtunk ICA-pozitivitást (22). Ez a csoport tartalmazta a mai elnevezéssel Latent Autoimmune Diabetes in Adult (LADA) betegeket, akiket az ICA-pozitívok között kell keresnünk (41). Részletesebben elemezve és előzetesen válogatva egy 167 tagú, felnőttkorban kialakuló (30 éves kor után) cukorbeteg csoportot, 2. típusú diabeteses és LADA betegcsoportot alkottunk. A két csoport különbözött a BMI-ben, az inzulinkezelés gyakoriságában, az inzulinkezelés nélküli átlagos betegség tartamában, az ICA- és GADA előfordulás gyakoriságában: azaz a LADA betegek csoportjában kevesebb volt az elhízott, rövidebb betegség tartam mellett sokkal gyakoribb volt az inzulinkezelés szükségessége, a szigetsejt elleni antitestek előfordulása. Az ICA önmagában 34,6%-ban fordult elő, a GADA önmagában 42,3%-ban bizonyult pozitívnek, a kettő együtt 23%-ban volt észlelhető. Körülbelül azonos a szenzitivitása a két metodikának a LADA betegek kijelölésében. A 2. típusú diabeteses csoportban talált ICA-pozitivitás minden esetben 10 JDFU és ez alatti volt, míg a GADA-titer 1,6 U/ml, illetve alattinak bizonyult, tehát alacsony titerű pozitívításról volt szó. Közülük 2 ICA- és 3 GADA-pozitivitás biztosan fals pozitívítás, hiszen ezen 5 esetben a diabetes több mint 10 éve áll fenn, s inzulinkezelés szükségessége nem merült fel. A 2. típusú cukorbetegcsoportban 46-IA2 antitest-meghatározást is végeztünk, mindegyik negatívnek bizonyult (3. táblázat).

ICA-vizsgálatra került sor 63 korábban gesztációs diabetesben szenvedő betegen, 4-14 évvel (átlag 7,8 évvel) az index terhesség után. Jelenleg 32 cukorbeteg (19 inzulindependens, 13 nem inzulindependens) 31 egészséges. Öten bizonyultak ICA-pozitívoknak. Az ICA-pozitívok mindegyike a terhesség alatti inzulinkezelésre szorult, közülük hárman jelenleg 1. típusú diabetesesek, míg ketten egyelőre nem inzulindependens cukorbetegek. E betegcsoporttól függetlenül észleltünk még 5 további ICA-pozitív gesztációs diabeteses, a szülést követő reklassifikáció során, akik mindegyike 1. típusú cukorbeteg lett. Közülük egyben a GADA és IA2-antitest is, egyben az ICA mellett a GADA, egyben csak az ICA volt pozitív, GADA- és IA2-antitest-negativitás mellett. Két esetben GADA- és IA2-antitest-vizsgálat nem történt.

3. táblázat: A felnőttkorban kezdődő cukorbetegségben szenvedők adatai

		Klinikailag 2. típusú diabetes esetek			Klinikailag LADA esetek		
		férfi	együtt	nő	férfi	együtt	nő
n	153		141		26		
Férfi/nő	76/77	75		66	10		16
Átlagéletkor (év)	52	56		63	55		57
Szélső érték (év)	30–68	34–80		40–85	30–78		38–79
BMI kg/m ²	n. a.	29,1		29,7	28,1		24,4
Szélső érték (kg/m ²)	n. a.	20,9–42		20,1–41,1	20,0–37,2		16,0–36,4
BMI 25/27 felett	n. a.	63		41	5		3
Inzulint kap	40		63		20		
Átlag betegségtartam (év)	n. a.		12,9		6,5		
Inzulint nem kap	113		78		6		
Átlag betegségtartam (év)	n. a.		6,5		2,7		
ICA-poz. (%)	14 (9,15)*		8 (5,7)		15 (58)		
Csak ICA-poz. (%)	n. a.		8 (5,7)**		9 (34,6)		
Csak GADA-poz. (%)	n. a.		12 (8,5)***		11 (42,3)		
ICA- és GADA-poz. (%)	n. a.		0 (0)		6 (23,1)		
ICA- és GADA-neg. (%)	n. a.		121 (85,8)		0 (0)		
IA2 antitest-poz.	n. a.		0****		n. a.		

Megjegyzés: * = benne a valószínű LADA esetek is, ** = mind 10 JDFU és alatta, *** = mind 1,6 U/ml és alatta, **** = 46 meghatározásból, BMI = test-megindex, LADA = latent autoimmune diabetes in adult, JDFU = Juvenile Diabetes Foundation Unit

4. táblázat: Az esetismertetésekben szereplő betegek részletes adatai

Név	Kor (év)	dg. 1.	BMI (kg/m ²)	Anamnézis	ICA	C-peptid			HLA	Inzulinkezelés	Inzulin nélkül (év)	dg. 2.
						FSIVGTT	éhom. pl. (nmol/l)	vizelet (nmol/24 h)				
H. L.	32	IDDM	29	poz.	neg.	n. a.	0,5	33,5	n. a.	1 év	jelenleg is (4)	NIDDM
K. G.	31	NIDDM	34	poz.	poz.	1. fázis nincs	0,0	00,0	n. a.	igen	1	IDDM
G. I.	71	NIDDM	25	poz.	poz.	n. a.	0,0	00,0	n. a.	igen	2	LADA
N. V.	18	IDDM	20	poz.	neg.	norm.	0,7	27,8	n. a.	nem	jelenleg is (5)	MODY
P. N.	24	GDM	20	neg.	poz.	n. a.	n. a.	02,8	n. a.	igen	0,3	IDDM
P. Z.	16	eg.	16	poz.	poz.	1. fázis nincs	0,1	n. a.	DR3/4	igen	2	IDDM
G. A.	0,8	eg.	18	neg.	poz.	ism. norm.	0,5	n. a.	DR2/3	nem	jelenleg is (8)	eg.

Megjegyzés: dg. 1.: feltételezett diagnózis, dg. 2.: végleges diagnózis, eg.: egészséges, n. a.: nincs adat, FSIVGTT: frequently sampled (gyakori mintavételezésű) intravénás glükóztolerancia-teszt, pl.: plazma

A 4. táblázatban közöljük néhány jellegzetes eset kórtörténetét, akikben a szigetsejt elleni antitestek vizsgálata segítette a pontos kórisme felállítását, a terápia kiválasztását. Fontos, hogy önmagában az antitestvizsgálat csak egy adat, bizonyos esetekben a gyakori mintaelvezésű iv. glükóztolerancia-teszt alatti C-peptid (vagy inzulin-)szint mérésre és HLA-tipizálásra is szükség lehet, az anamnesztikus és klinikai adatok mellett.

H. L. egyéves inzulinkezelését szüntethettük meg, hiszen a szűrővizsgálatok során felfedezett cukorbeteg fiatal korát túlértékelve (juvenilis diabetes) kezdték az inzulinadagolást.

K. G. esetében az elhízást, illetve az extrém diéta adott jó hatást értékeltük túl, kezdetben NIDDM-nek minősítve. Az ICA-pozitivitás és a kiesett első fázisú inzulinfelszabadulás, majd a klinikai kép is 1. típusú diabetesest igazolt.

G. I. a legidősebb LADA betege a SOTE III. Belgyógyászati Klinikának: diabetesese 74 éves korban kezdődött. ICA-pozitív, rövid idő alatt inzulinra szorult. Az inzulinkezelést az ICA-pozitivitás ismeretében hamarabb is kezdhették volna.

N. V.-t fiatal kora miatt IDDM gyanújával vizsgáltuk, az anamnézis és a kiegészítő vizsgálatok igazolták a MODY típusú cukorbetegségét.

P. N. a gesztációs diabetescsoportban már említett, az ICA mellett GADA- és IA2-antitest-pozitív beteg. Itt merült fel a gesztációs diabeteses esetek ICA-szűrésének a szükségessége, illetve hogy a GDM is lehet az autoimmun eredetű 1. típusú diabetes klinikai spektrumának a része.

P. Z. az első hazai beteg, akinek még nem volt diabetese az ICA meghatározásakor. Kétéves megfigyelés után alakult ki az 1. típusú diabetesese. Egy évtizede lefagyasztott savóját elővéve az kis titerben GADA-, magas titerben IA2-antitest-pozitívnek bizonyult. Rheumatoid arthritises és 1. típusú diabeteses családok vizsgálatokor bukkantunk rá. Mindkét betegségben szenvedő lánytestvérrel HLA identikus (22).

G. A.-nak parotitis epidemica volt. ICA-pozitivitása ellenére a megfigyelése alatt inzulinszekréciós zavara sem alakult ki, majd ICA-pozitivitása megszűnt. A betegség elkerülésében

a HLA DR2 hordozás segíthette. E „beteg” a példája a szigetsejt elleni autoimmun folyamat megszűnésének, azaz a cukorbeteg klinikai spektrumának egyik szélső esete.

Megbeszélés

Az autoimmun eredetű 1. típusú diabetes kialakulásában 4 stádiumot különíthetünk el. Az első stádium az örökletes fogékonyság, amely legerősebben a HLA DR3/4, illetve a HLA DQ béta 0302 hordozás jellemez, de abban számos nem MHC-hez kötött örökletes fogékonysági tényező is szerepet játszik. Ismertek továbbá olyan genetikai tényezők, amelyek hordozása csökkenti a diabetes kialakulásának esélyét: HLA DR2, DQ béta 0602 és 0301 (6, 37). Esetismertetések között található P. Z., akinek az esete a genetikai fogékonyságra és G. A., aki az örökletes rezisztenciára példa. Először az ikervizsgálatokban igazolták, hogy egy elinduló szigetsejt elleni autoimmun folyamat megszűnhet, diabetes kialakulása nélkül (19). A második stádium a ma még nagyrészt ismeretlen kiváltó tényező behatása, amelyet az immunológiai abnormalitások időszaka követ. Ebben a harmadik szakaszban sejtközvetített és humorális immunreakciók az inzulintermelő béta-sejtek destrukcióját, a béta-sejttömeg fokozatos fogyását okozzák. Ennek a stádiumnak a legjobban vizsgálható tulajdonsága a szigetsejt elleni antitesteknek, mint a béta-sejt-destrukció markereinek a megjelenése, bár az utóbbi időben erőfeszítések történnek a lényegesen nehezebben vizsgálható sejt közvetítette immun-reaktivitás mérésére és standardizálására is. Megjegyezzük, hogy magát a szigetsejt-destrukciót sejtközvetített folyamat okozza. Az immunológiai abnormalitások időszaka sokáig, évekig is tarthat, az ICA-pozitivitás megjelenése és a manifeszt diabetes kialakulása (mely már a negyedik stádium) között 10 év is eltelhet (3, 11, 39). A szigetsejt elleni antitestek vizsgálatával szerzett tapasztalatainkról szóló közleményünk óta sikerült a szigetsejt elleni antitestvizsgálatot nemzetközi összefogás segítségével standardizálni (4, 24).

Technikai problémák kétségkívül előfordulnak (16). Az ICA-kimutatás pontosságát nagymértékben javítja a gyakorlottság: a vizsgálat minőségellenőrzésekor az adott laboratórium validitása és a minőségbiztosítási programokban való részvételek száma egyenes arányban állt (4). Kiderült, hogy a citoplazmatikus szigetsejt elleni antitest pozitív savók antitestkeveréket tartalmaznak, és sikerült ezek közül néhányat a target antigénjét meghatározni: a 64 kD szigetsejtfrakcióban azonosították a glutaminsav dekarboxilázt (GADA), a 37 kD-frakcióban a tirozin foszfátázt (IA2-antitest). Azonosítottak továbbá egy specifikusan a béta-sejtben előforduló glikolipidet is (GM 2-1), amely ellen az ICA-pozitív savókban antitest van (2, 9, 28). Kiderült továbbá az inzulin, mint autoantigénnek a jelentősége, s kiderült, hogy gyermekkori diabetesben az inzulin az első target, amely ellen a később diabetesessé váló, első fokú rokonságában 1. típusú diabeteses beteggel rendelkező kisgyermekben autoantitest jelenik meg (20, 29). Kereskedelmi forgalomba került a GADA és IA2-antitest-meghatározó KIT.

A nagyszámú vizsgálatot lehetővé tevő standardizált ICA-meghatározás, a GADA és IA2-antitest-meghatározó radioimmunoassay birtokában egyrészt vizsgálatok indultak az 1. típusú diabetes predikciójára (amely nélkül nincs prevenció), illetve a klinikailag másnak látszó cukorbeteg esetek közül az autoimmun eredetűek kiszűrésére, illetve ezek segítségével az egyes antitestkimutatási eljárások értékének az összehasonlítására. Az egyetlen hazai ICA-meghatározó laboratóriumként magunknak is sikerült az ICA-meghatározást standardizálni és mindezeket a vizsgálatokat elindítani.

Az ICA-vizsgálatunk specificitását – a minőségbiztosítási programokban való részvétel mellett – a diabeteses első fokú rokont nélkülöző felnőtteken és gyermekeken kapott eredmények is igazolták. Ugyancsak kontroll céljából végeztük a frissen felfedezett és a régebben fennálló 1. típusú cukorbeteg vizsgálatát, akiket illetően az irodalomban közöltekhez hasonló eredményeket kaptunk (14). Az egy évtizede kapott eredményeinket a jelen időszakban végzett vizsgálatok megerősítették (21). A GADA-vizsgálat hozzájárulása a gyermekkori 1. típusú diabetesben kisebb, a felnőttkorban kialakulóban nagyobb érzékenység növekedéssel járt. Megjegyezzük, hogy az ICA-vizsgálat szenzitivitásának növelése a specificitás csökkenésével járt (8). Erre utaltak az ICA „proficiency” programok eredményei is. Valószínűleg a 10 JDFU mint alsó határérték betartása célszerű. Megjegyezzük továbbá, mások is azt találták, hogy a fiatal gyermekkorban kezdődő 1. típusú diabetesben az ICA mellett a gyakoribb az IA2-antitest, míg a felnőttkorban kezdődően a GADA. Mindenesetre több antitest egyidejű meghatározása az antitestvizsgálat érzékenységét 98%-ra növelheti (30). A GADA-pozitivitás tartósabban megmarad (7). Típusos klinikai képpel akár gyermek-, akár felnőttkorban kialakuló 1. típusú cukorbeteg szigetsejt elleni antitestvizsgálata a klinikai gyakorlatban felesleges.

A predikciós vizsgálatban az ICA-t illetően az irodalmi adatokhoz hasonló eredményeket kaptunk és szinte azonosat a *Soltész* által vizsgált dunántúli populációban észlelttel: 3,9% szemben 3,5%-kal (34, 36). Utóbbi összehasonlító adat minőségbiztosításnak is megfelel, hiszen *Soltész* eseteit az angliai központban vizsgálták. A minimális eltérés oka lehet, hogy *Soltész* a 20 JDFU feletti pozitivitást közli, magunk a 10 JDFU felettit.

A magunk predikciós csoportjában volt egy ICA-negatív (GADA-negatív, de IA2-antitest-pozitív) eset, aki 1. típusú diabeteses lett. ICA-negatív cukorbeteggé váló gyermek a *Soltész* által vizsgált populációban is előfordult (1266 rokonból 5), de mások is észlelték ezt: *Deschamps* 401 1. típusú diabeteses első fokú rokonnal rendelkező vizsgálati személye közül 22 (5,5%) volt legalább 4 JDFU ICA-pozitív, a nyolc éves megfigyelési idő alatt az egész csoportból tizenötven lettek cukorbetegek, utóbbiak közül azonban 3 ICA-negatív volt (8, 33). Thivolet 646 tagú hasonló csoportjában 17 volt ICA-pozitív, közülük 6 lett cukorbeteg, 619 volt ICA-negatív, közülük 2 lett 1. típusú diabeteses (35).

Rendkívüli óvatosságot kell tanúsítani a tekintetben, hogy mit és hogyan mondjunk meg az előrejelzés vizsgálatokban résztvevőknek az adott egyén vizsgálati eredményéről, hiszen mint az eredmények mutatják, pozitív és negatív irányban is lehet tévedni: antitest-pozitív egyén soha nem lesz cukorbeteg vagy antitest-negatív egyén lesz cukorbeteg, nem szólva arról, hogy a prevenció tanulmányoknak sincs még eredménye. Figyelembe kell venni, hogy a bejelentés hogyan fogja befolyásolni a család és az érintett gyermek lelki közérzetét, az esetleges preventív kezelési programban való részvételüket, az 1. típusú diabetes iránti általános hozzáállásukat, nem fogja-e diszkriminálni és stigmatizálni az érintettet az oktatás, foglalkoztatás és egészségbiztosítás területén. Egyáltalán a család hogyan fogja értékelni a kockázat-hason viszonyát a predikciós programban való részvételnek (32). Könnyíti a helyzetet, hogy cukorbeteg legközelebbi hozzátartozóiról van szó, és a proband kapcsolata kezelőorvosával általában jó.

A predikciós vizsgálatokban többnyire 1. típusú diabeteses első fokú rokonnal rendelkező gyermekpopulációból indulnak ki, általános szűrést (például iskolás gyermekek körében) kevés helyen végeznek (18, 31).

Általános az a vélemény, hogy többféle antitest egyidejű meghatározása javítja a prediktív erőt, azaz azok a gyermekek lettek főleg cukorbetegek, akikben többféle antitest együttes előfordulását észlelték (5, 40). *Savola* a Finn Gyermekkori Diabetes Study Group vizsgálati alapján megállapítja, hogy az inzulin, az IA2-antitest, a GADA és az ICA egyidejű szűrésével szinte minden 1. típusú diabeteses azonosítható, legalább a betegség manifesztálódásakor. Meg kellett állapítani azonban, hogy a 758 15 év alatti cukorbeteg gyermekből így is volt 16, aki mind a 4 antitestre negatívnak bizonyult (30). A több antitest egyidejű meghatározásának előnyére utalhat ICA-pozitív diabetesessé váló gyermekeink vizsgálata, akiknek a savója GADA- és IA2-antitestet is tartalmazott.

Bár fölvetették, hogy az ICA-vizsgálat helyettesíthető lesz a GADA + IA2 antitest-meghatározással a cukorbetegség megjelölésében, általában mindig előfordul egy-egy GADA + IA 2 antitest-negatív, de ICA-pozitív cukorbetegséggé váló gyermek (13, 36). Nem beszélve a később részletezett anyagi konzekvenciákról.

Összefoglalóan tehát azt lehet megállapítani, hogy kétféle stratégia folytatható jelenleg az 1. típusú diabeteses előrelépésében: ICA-szűrés (amely érzékenyebb bármelyik másik antitest vizsgálatánál), majd a specificitás, azaz a prediktív erő növelése IA2-antitest és inzulin elleni antitest-kimutatással, vagy GADA- és IA-2-szűrés, majd inzulin elleni antitest-meghatározás (5). Pozitivitás esetén az antitestszűrést a genetikai (hajlamosító HLA típus bizonyítása, vagy rezisztenciát jelentő HLA típus kizárása) és anyagcsere-vizsgálat (OGTT, gyakori mintavételezésű IVGTT) követheti.

A német BABYDIAB nevű predikciós tanulmányban észlelték, hogy az első target, ami ellen autoimmun reakciót észleltek, az inzulin (29). Azok a gyermekek váltak cukorbeteggé, akiken az inzulin autoantitest mellett egyéb szigetsejt elleni antitestek is megjelentek. Predikciós célra szűrővizsgálatként javasolják két éves korban az inzulin elleni autoantitest vizsgálatot. Negatív esetben öt éves korban célszerű újratestelni. Pozitív esetben GADA-, IA2-antitest- és ICA-vizsgálattal javasolják folytatni. Ha mind negatív, egy év múlva újratestelést javasolnak mindegyik antitestre. Ha valamelyik pozitív, anyagcsere-vizsgálattal (OGTT, IVGTT) folytatják.

A DPT1 tanulmányban az 1. típusú diabeteses betegek első fokú rokonain ICA-szűrést végeznek, a pozitív eseteket HLA tipizálják, s ha a HLA DR2-höz társuló HLA DQ béta 0602 hordozást igazolják, kizárják az egyedet a további vizsgálatból. Ha ezt a diabetes iránt rezisztenciát jelentő HLA-típus jelenlétét kizárták, IAA-vizsgálatot is végeznek, OGTT (már fennálló diabetes kizárására) és gyakori mintavételezésű IVGTT (első fázisú inzulinfelszabadulás mérésére) mellett (10). A HLA DR2 hordozás jelentőségét alátámasztja az esetismertetésekben szereplő G. A. esete, míg az első fázisú inzulinfelszabadulás jelentőségét K. G., P. Z. és G. A. esete példázza. P. Z. első vizsgálatának paramétereivel (ICA-pozitivitás, rezisztencia HLA-antigén hiánya, az IVGTT során az első fázisú inzulinfelszabadulás kiesése) a DPT1 tanulmány nagy kockázatú csoportjába került volna, akikben 5 éven belül 100%-ban várható az 1. típusú diabetes kialakulása és parenteralis inzulinkezelésben részesítették volna (4. táblázat).

Az ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) tanulmányban a kiinduló vizsgálat az ICA-meghatározás (1, 27). Prevencióként a DPT1-ben korai inzulinkezelést (parenteralisan a nagy kockázatú, per os a közepes kockázatú csoportban), az ENDIT-ben nikotinsavamidot alkalmaznak.

Megállapíthatjuk, hogy jelenleg az IAA-meghatározás kivételével az összes predikciós eljárás hazai viszonylatban is rendelkezésre áll, így felkészülten várjuk a preventív tanulmányok eredményeit.

Az irodalmi adatokhoz hasonló gyakorisággal találunk ICA-pozitivitást a LADA betegeket is tartalmazó klinikailag 2. típusú diabeteses csoportban (17). Megemlítjük, hogy már korábban mások és magunk is leírtuk

a klinikailag 2. típusú diabetes képében jelentkező autoimmun eredetű szigetsejt-károsodás által okozott cukorbetegséget, amelyet *Zimmet* nevezett el LADA (latent autoimmune diabetes in adult) formának (17, 22, 23, 41). *Zimmet* csak a GADA-vizsgálatot javasolja az ilyen típusú cukorbetegség szűrésére (41), mások azonban azt találták, hogy felnőttkorban kezdődő cukorbetegségben a LADA, azaz az inzulinkezelés előrelépésére az ICA-pozitivitás pozitív prediktív értéke 89%, a GADA-pozitivitása 93%, az IA2-antitesté 89%, míg a 3 antitest együttes meghatározása azt 100%-ká teszi (38). További 54 tagú miénkhez hasonló LADA csoportban csak ICA-pozitív volt 3, csak GADA-pozitív 11, a többi 40 pedig mindkét antitestre pozitív volt (26). Tehát az ICA-vizsgálat nem érzékenyebb és nem aspecifikusabb a GADATESZTNÉL, de mindkét vizsgálat felfedez a másikkal nem kóriszmézett eseteket.

Nem kerülhető meg a költség-haszon megfontolás figyelembevétele sem, főleg ha a nagyszámú, kezdetben nem inzulindependens eseteket kívánunk szigetsejt elleni antitestekre szűrni. Az ICA-vizsgálat költsége meglévő laboratórium esetén minimális: az anyagköltségben a pancreas hűtésének, a FITC-vel jelzett antihumán immunglobulinok, a tárgylemeznek (egy lemezen 10 vizsgálat végezhető), a többször felhasználható pipettafejeknek az ára a legfontosabb. Magát a laboratóriumot minden egyéb hasonló módszerrel végzett vizsgálatra használni lehet, a mikroszkópot, a kriosztátot és a -70°C -os mélyhűtőt is (utóbbiban az $1 \times 1 \times 1$ cm-es pancreastömböcskék csupán egy fiókot töltenek ki, a többi fiók más célra használt egyéb anyagokkal van megtöltve). Van még karbantartási költség és bérköltség, utóbbi jelenleg a hisztológus szakasszisztens minimális tiszteletdíját jelenti (részletesebben lásd 25). A GADAVIZSGÁLAT is igényli a felszerelt izotóplaboratóriumot és a szakszemélyzetet. Ha csak a KIT árát vesszük figyelembe, egy vizsgálat kb. 1000 Ft-ba kerül. Az ICA-vizsgálat költsége egy nagyságrenddel kisebb. Mindezek alapján ebben a betegcsoportban javasoljuk a jóval olcsóbb ICA-szűrés elvégzését, s a negatív esetekben még mindig fennálló gyanú esetén pedig a GADA-vizsgálatot is.

Bár a LADA csoportban az obesitas hiánya jellemző (38), az obesitas jelenléte azonban önmagában nem zárja ki a kórforma lehetőségét: magunk a 26 közül 8 normálnál magasabb testtömegindexű beteget találtunk.

Antitest-pozitív esetben az inzulinkezelés elkezdése indikált, még akkor is, ha az anyagcserehelyzet azt nem tenné feltétlenül szükségesé.

Alacsony titerű ICA- és GADA-pozitivitás (10 JDFU, illetve 1,6 U/ml, illetve ez alatti értékek) esetén az eredmény ellenőrzése szükséges, a fals pozitívitás elkerülése céljából.

Megjegyzendő, hogy a pozitívnek értékelt antitest-titerekben belül a titer magassága és a diabetes kialakulásának sebessége vagy a kialakult diabetes súlyossága között nem lehet szignifikáns kapcsolatot kimutatni és változatos a titerváltozás lefolyása is a betegség manifestálódásáig, gyermek- és felnőttkorban egyaránt (5, 8, 35). Magunk 10 és 160 JDFU közötti ICA-titerekkel találtunk. A klinikai kép és a titer magassága között nem volt összefüggés. Ennek magyarázata lehet, hogy az ICA-pozitivitás csak jelzője a béta-sejt destrukciónak, s a titer az egyén immunrendszerének reakcióképességétől is függ.

A gesztációs diabeteses betegek terhesség utáni szigetsejt elleni antitestszűrésük is szükségesnek látszik, hiszen korai autoimmun diabetes kóriszmézésre kerülhet sor (12, 39).

Megjegyezzük, hogy gesztációs diabeteses csoportunk egyelőre nem eléggé reprezentatív: a kiküldött kérdőívre eddig 61%-os volt a válaszolási arány, s valószínűsíthető, hogy a cukorbetegek válaszoltak nagyobb arányban. Emiatt a fenti mellett egyéb következtetés még nem vonható le.

A szigetsejt elleni autoantitestek vizsgálatának a klinikai gyakorlatban az 1. típusú diabetes előrejelzésében (genetikai és anyagcsere-vizsgálatok kiegészítésével) és a változatos klinikai képből megnyilvánuló autoimmun eredetű szigetsejt-károsodás kimutatásában, ez irányú szűrővizsgálatokban van a legnagyobb jelentősége. Jelenleg utóbbiban van a terápia kiválasztását illető jelentősége is, hiszen antitest-pozitív diabetes esetében az inzulinkezelés elkezdése indokolt még akkor is, ha az anyagcsere szempontjából az még nem feltétlenül szükséges. Az egyes antitestvizsgálatok elvégzési sorrendjének meghatározásában a szakmai szempontok mellett a költséget is figyelembe kell venni.

Megjegyzés: a közlemény részben az OTKA T 23797/97. támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Alberti, K. G. M. M.*: Preventing insulin dependent diabetes mellitus. *Br. Med. J.*, 1993, 307, 1435–1436. – 2. *Baekkeskov, S., Aanstoot, H., Christgau, S. és mtsai*: Identification of the 64 K autoantigen in insulin dependent diabetes as the GABA – synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990, 347, 151–156. – 3. *Bonifacio, E., Bingley, P., Shattock, M. és mtsai*: Quantification of islet cell antibodies and prediction of insulin dependent diabetes. *Lancet*, 1989, 335, 147–149. – 4. *Bonifacio, E., Boitard, C., Gleichmann, H. és mtsai*: Assessment of precision, concordance and sensitivity of islet cell antibody measurement in 41 assays (benne résztvevőként Pánczél, P.). *Diabetologia*, 1990, 33, 731. – 5. *Bonifacio, E., Genovese, E., Braghi, S. és mtsai*: Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. *Diabetologia*, 1995, 38, 816–822. – 6. *Cavan, D., Bain, S., Barnett, A.*: The genetics of type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *J. Med. Gen.*, 1992, 29, 441–446. – 7. *Christie, M., Daneman, D., Champagne, P. és mtsai*: Persistence of serum antibodies to 64 000 M islet cell protein after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*, 1990, 39, 653–656. – 8. *Deschamps, L., Boitard, C., Hors, J. és mtsai*: Life table analysis of the risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in siblings according to islet cell antibodies and HLA markers. *Diabetologia*, 1992, 35, 951–957. – 9. *Dotta, E., Previti, M., Lenti, L. és mtsai*: GM2–1 pancreatic islet ganglioside: identification and characterisation of a novel islet specific molecule. *Diabetologia*, 1995, 38, 1117–1121. – 10. *DPT 1 Study Group*: Diabetes Prevention Trial-Type 1 diabetes: enrollment report. *Diabetologia*, 1997, 40 (suppl. 1.), A66. – 11. *Eisenbarth, G.*: Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1360. – 12. *Ferber, K. M., Keller, E., Albert, E. és mtsai*: The predictive value of HLA markers for the development of islet autoantibodies and IDDM postpartum in GDM women. *Diabetologia*, 1998, 41 (suppl. 1.), A29. – 13. *Gorus, K.*: Diabetes registries and early biological markers of insulin dependent diabetes mellitus. *Belgian Diabetes Registry. Diab. Metabolism Rev.*, 1997, 13, 247–274. – 14. *Herold, K.*: Humoral abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes. In *Immunology in diabetes*. Szerk.: Andreani, D., Federlin, K., Di Mario, U., Heding, L. Kimpton Medical Publications. London – Edingburgh, 1984. 368–378. old. – 15. *Irwine, W., McCallum, C., Gray, R. és mtsai*: Clinical and pathogenetic significance of pancreatic islet cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycemic agents. *Lancet*, 1977, I, 1025. – 16. *Külkey O., Pánczél P., Madácsy L. és mtsai*: bizonytalanság a szigetsejt ellenes antitest (ICA) meghatározásában. *Diab. Hung.* 1995, 3, 17–20. – 17. *Landin-Olson, M., Nilsson, K., Lernmark, A. és mtsai*: Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Di-*

abetologia, 1990, 33, 561–568. – 18. *Lévy-Marchal, C., Tichet, J., Fajardy, I. és mtsai*: Islet cell antibodies in normal French schoolchildren. *Diabetologia*, 1992, 35, 577–582. – 19. *Millward, B. A., Alviggi, L., Hoskins, P. és mtsai*: Immune changes associated with insulin-dependent diabetes may remit without causing diabetes: a study in identical twins. *Br. Med. J.*, 1986, 292, 793–796. – 20. *Palmer, J. P., Asplin, C., Clemons, P. és mtsai*: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment. *Science*, 1983, 222, 1337–1339. – 21. *Pánczél P., Illyés Gy., Merétey K. és mtsai*: Szigetsejt elleni antitest meghatározással szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1986, 127, 2677. – 22. *Pánczél P.*: 1. típusú diabetes mellitus és rheumatoid arthritis családi halmozódása és immunogenetikai háttere. Kandidátusi disszertáció. 1988, Budapest. – 23. *Pánczél P. és Halmos T.*: Az autoimmun eredetű 1. típusú diabetes klinikai spektruma. *Orv. Hetil.*, 1988, 129, 439. – 24. *Pánczél P.*: Beszámoló a Juvenile Diabetes Foundation International „Szigetsejt elleni antitest standardizálási workshop” üléséről. *New York*, 1987. *Orv. Hetil.*, 1988, 129, 675. – 25. *Pánczél P.*: Hozzászólás a fokozatosan insulin kezelésre szoruló cukorbetegek tipológiai kérdései című közleményhez. *Diab. Hung.*, 1997, 4, 269–270. – 26. *Pfützner, A., Forst, T., Kunt, M. és mtsai*: Prevalence of diabetes associated autoantibodies in insulin elderly patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1998, 41 (suppl. 1.), A 90. – 27. *Pozzilli, P. és Andreani, D.*: The potential role of nicotinamide in the secondary prevention of IDDM. *Diab. Metabolism Rev.*, 1993, Vol. 9. No. 3., 219–230. – 28. *Rabin, D. U., Pleasic, S., Shapiro, J. és mtsai*: Islet cell antigen 512 is a diabetes specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatase. *J. Immunol.*, 1994, 152, 3183–3188. – 29. *Roll, Ú., Christie, M., Fuchtenbush, M. és mtsai*: Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents: the German multicenter BABYDIAB study. Detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes*, 1996, 45, 967–973. – 30. *Savola, K., Bonifacio, E., Sabbah, E. és mtsai*: IA-2 antibodies—a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. *Diabetologia*, 1998, 41, 424–429. – 31. *Sepe, V., Loviselli, A., AL-Temimi, S. és mtsai*: The Sardinian School Children – IDDM (SSI) Study. Predictive value of ICA, GADA, IA2 in 1114 healthy schoolchildren. *Diabetologia*, 1996, 39 (suppl. 1.), A 90. – 32. *Siegler, M., Amiel, S., Lantos, J.*: Scientific and ethical consequences of disease prediction. *Diabetologia*, 1992, 35 (suppl. 2.), S60–68. – 33. *Soltész Gy., Gale E., Györköni Jakab M. és mtsai*: Diabetes predikció IDDM betegek első fokú rokonaiban. *Diabetologia Hungarica*, 1996, IV. (suppl. 1.), 15. – 34. *Soltész Gy.*: Az IDDM etiopatogeneze. In *Diabetes mellitus*. Szerk.: Halmos T. és Jermendy Gy. Medicina, Budapest. 1997. 145–153. old. – 35. *Thivolet, C., Beaufrere, B., Geburher, L. és mtsai*: Autoantibodies and genetic factors associated with the development of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in first degree relatives of diabetic patients. *Diabetologia*, 1991, 34, 186–191. – 36. *Thivolet, C., Tappaz, M., Durand, M. és mtsai*: Glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibodies are additional predictive markers of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in high risk individuals. *Diabetologia*, 1992, 35, 570–576. – 37. *Thorsby, E., Ronningen, K. S.*: Particular HLA DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in first degree relatives of diabetic patients. *Diabetologia*, 1993, 36, 371–377. – 38. *Törn, C., Landin-Olsson, M., Arnquist, H. és mtsai*: Prediction of insulin treatment in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia*, 1998, 41 (suppl. 1.), A 88. – 39. *Tuomilehto, J., Zimmet, P., Mackay, I. és mtsai*: Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet*, 1994, 343, 1383–1385. – 40. *Verge, C., Gianini, R., Kawasaki, E.*: Prediction of type 1 diabetes in first degree relatives using a combination of insulin, GAD and ICA 512 bcd/IA2 autoantibodies. *Diabetes*, 1996, 45, 926–933. – 41. *Zimmet, P. Z., Tuomi, T., Mackay, I. és mtsai*: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies of glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Medicine*, 1994, 11, 299–303.

(Pánczél Pál dr., Budapest, Pf. 944. 1535)



AZ ÁR A KÜLÖNBSÉG

MINŐSÉGI DE OLCÓ GENERIKUS KÉSZÍTMÉNYEK AZ ALIUD PHARMÁTÓL

Doxycyclin AL kapszula
ISDN AL retard kapszula

Diclofenac AL injekció
Terbutalin AL retard kapszula



Képviselő: MD&B Kft.
1121 Budapest, Arató köz 1.
Tel./Fax: 249-3343
e-mail: mdb.kft@mail.datanet.hu

A budapesti 1909-es Nemzetközi Orvoskongresszus szerepe a heveny féregnyúlvány-gyulladás (appendicitis) műtéti javallatainak pontosításában

A féregnyúlvány-gyulladás gyógyításának története napjainkig érvényes példatárat kínál az új elképzelések iránti rezisztenciára, korán született briliáns felismerések mellőzésére, megalapozatlan álláspontok érzelmetől vezérelt támogatására, az idő jelentőségére és egy évezredes probléma csaknem tökéletes megoldására – emeli ki *Williams* (8) az appendicitis-sztori kulcsmozzanatait. Lényegében egyetértünk *Rozsos* véleményével, hogy a féregnyúlvány-gyulladás gyógyításának története általánosan ismert (8), ugyanakkor megállapíthatjuk, hogy a műtéttörténeti áttekintésekben alig esik szó „az új elképzelések iránti rezisztencia” megtörésében döntő fordulópontra jelentő budapesti Nemzetközi Orvoskongresszusra lezajlott vitáról.

Az 1867-től két-háromévenként összeülő Nemzetközi Orvoskongresszus a XIX. század utolsó harmadának s a XX. század első évtizedeinek meghatározó jellegű tudományos fóruma. Budapest az 1906-os, liszaboni kongresszuson kapott megbízatást az 1909-ben esedékes, XVI. Nemzetközi Orvosi Kongresszus (továbbiakban: NOK) megrendezésére. A portugál fővárosban tapasztalt csekély látogatottság miatti (a hazaiakkal együtt 1762 résztvevő) – a NOK létjogosultságát kétségbe vonó – széksziszre a budapesti összefogás alaposan rációzott: az 1436 hazai résztvevő mellett 1995 külföldi vendég, azaz összesen 3431 orvos nevét jegyezték fel Budapesten. A csúcspont a római, 1894-es NOK tartja 8400 résztvevővel (1).

Nem lehetett panasz a minőségre sem! A később említendő neves sebészeknél kívűl olyan orvosi nagyságok tisztelték meg Budapestet részvételükkel – s nem egyikük előadásával is –, mint a tbc-allergiát kimutató reakció kidolgozója, *C. Pirquet* (1874–1929), az egykori olasz kultuszminiszter, az intravénás kezelés úttörője, *G. Bacelli* (1832–1916), a szív ingervezetési zavarának sajátos formáját leíró *K. F. Wenckebach* (1864–1940), a pestis baktériumának felfedezésén *A. Yersinnel* osztozó tokiói bakteriológus, *S. Kitasato* (1852–1931) vagy az 1907-ben a malária kórokozójának felfedezéséért Nobel-díjjal kitüntetett *C. Laveran* (1845–1922).

A budapesti NOK a neves belgyógyász és egészségügyi szervező *Müller Kálmán* (1849–1926) elnöke alatt 1909. augusztus 29-én kezdte meg több napos munkáját. A megnyitó beszédet, Müller „hirtelen közbejött gyengélkedése” miatt, a tiszteletbeli elnök, báró *Korányi Frigyes* rögtönözte (1).

Témánkhoz hűen a továbbiakban csak a szeptember 2-án és 3-án lezajlott VI. (belgyógyászati), VII. (sebészeti)

és VIII. (szülészeti és nőgyógyászati) szekció együttes ülésével foglalkozunk. Az ülésnek egyetlen témája volt: az appendicitis. Öt üléselnök váltotta egymást: *Dollinger Gyula* professor (1849–1937), kibem ma hajlamosak vagyunk „csak” a hazai ortopédia úttörőjét tisztelni, holt 1891-es periappendicularis tályog miatt végzett appendectomiája, illetve epekőműtétei révén úttörő munkát végzett a hassebészet terén is (2), *Tauffer Vilmos* professor (1851–1934), az operatív nőgyógyászat hazai megteremtője s ugyanakkor az epekőműtétek egyik úttörője, *Just-Marie-Marcellin Lucas-Championnière* (1843–1913) párizsi sebészprofesszor, a listeri antiszeptikus francia próféta, *Eduard Sonnenburg* (1848–1915), a berlini Moabit kórház sebésze és végül *Lenhartz* hamburgi belgyógyász.

Az együttes ülés anyaga nyomtatásban is megjelent a NOK főtájkára, *Grósz Emil* (1865–1941) szemészprofesszor szerkesztésében, 1910-ben, 16 nagy formátumú kötetben. Az egyes kötetekben az arab számokkal jelzett oldalakon található az előadások, a római számokkal jelzettek a vitafelszólalások szövege. A kötetek alapnyelve a századelő „latinja”: a francia, ám a németül vagy angolul elhangzottak franciára fordítás nélkül, az elhangzás nyelvén kerültek be a kötetbe. Az appendicitis-vita anyaga hasonló „tálalásban” a VIIa jelzésű kötetben található meg (4). A francia–német–angol szöveg értelmezése kemény diót jelenthet napjaink orvostörténetésének.

Kitűnő segítőársat találhat azonban az orvostörténetészként is neves (7) sebészen, *Pólya Jenőben* (1876–1945). Pólya a kongresszus után kétrészes tanulmányt jelentetett meg az *Orvosi Hetilap* hasábjain (6), amelyben részletesen elemezte és értékelte a Budapesten elhangzottakat.

Az 1909-es budapesti appendicitis-vita jelentőségét akkor értjük meg igazán, ha ismerjük a korabeli helyzetet, nézeteket. A heveny féregnyúlvány-gyulladás modern gyógyításának kezdete az amerikai kontinenshez kötődik. *Reginald Heber Fitz* (1843–1913) bostoni kórboncnok 1886-ban megjelent tanulmányában leszögezte, hogy a féregnyúlvány heveny gyulladása tályogképződéshez és hashártyagyulladásához vezet – mindkét szövődmény megelőzhető a még nem perforált appendix eltávolításával. *Fitz* elvetette a félrevezető „perityphlitis” elnevezést, s helyette a kórkép valódi okára utaló „appendicitis”-t ajánlotta (10). *Fitz* ajánlata a még nem perforálódott, de már gyulladásban lévő féregnyúlvány eltávolítására beleütközött a felületesen képzett, olykor olykor sebészkedő gyakorló orvosok nagy tömegének és

a már akkortájt izmosodó, s a sebészetre szakosodók még jóval kisebb rétegének ellenállásába. Alig egy év múlva azonban *George T. Morton* (1835–1903) – az éternarkózis úttörőjének, *W. G. Morton*nak a fia – sikeresen távolít el egy már részben perforálódott, gennyes féregnyúlványt, majd 1888. március 19-én ugyanő végrehajtja a még nem perforálódott appendix első tudatos sebészi eltávolítását (10). Az első, igazi „korai” appendixműtétet a „forrófejű chicagói ír” (10), a *Billroth*-tanítvány *John Benjamin Murphy* (1857–1916) végzi el 1889. március 2-án. Egy lábtöréssel kórházban kezelt betege jobb altesti fájdalmakra kezd panaszkodni, belázasodik, ismételten hány. *Murphy* – ismerve *Fitz* értekezéseit – felismeri: egy olyan korai appendicitises beteget adott a sors a kezébe, amilyenhez sebész még addig nem juthatott (mivelhogy akkortájt a hasát fájdtó, hányó betegnek a gyakorló orvosnál, s nem a sebésznél „illet” segítséget keresni). Még aznap, nyolc órával a panaszok kezdete után sikeresen távolítja el a kezdeti gyulladás jeleit mutató appendixet. „It was the first recorded operation, on that basis, that was performed in America” – emlékezik majd húsz év s hat hónap múltán e műtétjére a budapesti appendicitis-vitában *Murphy* (4). Elgondolkodtató, hogy *Pólya* később – bár a „legszeniálisabb sebészek egyikének” nevezi a pneumothorax-kezeléssel is kísérleztető *Murphyt* –, a féregnyúlvány sebészetével foglalkozó fejezetében még a nevét sem említi (7).

Murphy 1889 novemberében a chicagói orvostársulat ülésén már száz „korai” appendectomia eredményeinek birtokában száll síkra a féregnyúlvány-gyulladás műtéti kezelése érdekében. „Kíméletlen fanatizmusának” is köszönhető, hogy a 90-es években Amerika eljutott a „korai diagnózis és a korai műtét állapotáig” (10). A sebészetben a XIX. század végéig vezető szerepet játszó európai sebészet alapos lépéshátrányba került. Néhány bátor, ám többnyire a műtött beteg halálával végződött kísérlet – 1884-ben a zürichi *U. Krönlein* (1847–1910), 1888-ban a londoni *F. Trevers* (1853–1923) távolít el féregnyúlványt –, egy fiatal svájci orvos, *Ch. Krafft* (1863–1921) értekezése az appendicitis sebészeti kezeléséről (1a) csupán néhány fiatal sebészt győz meg az amerikai álláspont helyességéről. Európa görccösen ragaszkodik a „perityphlitis” elnevezéshez csakúgy, mint a „vakbél körüli gyulladás” etiológiájának – a bélsárpangásnak – dogmájához. Jellemző a korabeli felfogásra a már említett londoni sebész esete: 1887-ben *Trevers* egy idült alhasi panaszok miatt műtött betegében a féregnyúlványt megtörve találja, nem távolítja el azt, hanem kiegyenesítve s az összenövésektől megszabadítva, visszahelyezi a hasüregbe (7). *Trevers*hez hasonlóan a majdnem minden appendicitisben szenvedő beteget ellátó gyakorló orvosok és belgyógyászok úgy vélték, a könnyű, hurutos formák hashajtóval és/vagy a fájdalomcsillapító ópiummal kezelhetők. Sebészi beavatkozást csak akkor láttak indokoltnak, ha pár napos lefolyás után az alhasban már kitapintható tályog alakult ki. Ilyenkor is azonban csak „oncotomiát” (incíziót, tályognyitást) végeztek. Appendectomiát csak krónikus esetben, a visszatérő rohamok közötti fájdalommentes időszakban tartottak indokoltnak – ez volt az ún. „intervallum-operáció”. Még nagyobb volt az ellenállás az eleve súlyosnak induló, a gyors átfürödés miatt hashártyagyulladás-

ba torkolló esetek sebészi ellátása iránt. Ellenezték a korai műtétet, arra hivatkozva, hogy meg kell várni a genny természetes betokozódását. S ha végül mégis sor került a laparotomiára, a beteg rendszerint már menthetetlen volt. Az ilyen műtétek 20–30 százalékos letalitása újra s újra fegyvert adott a hashajtós-ópiumos kezelés védelmezői kezébe (10).

Nehezítette a paradigmaváltást az 1890-es évektől szinte követhetlenné vált közleményáradat. Három évvel *Fitz* alapvető közlése után, 1889-ben már 2500 cikk foglalkozik a féregnyúlvány-gyulladással. Bizonyára nem *Schmid Hugó* pozsonyi sebészfőorvos volt az egyedüli, aki 1907-ben Budapesten kiadott *A féregnyúlványlob* című könyvében óva inti a gyakorló orvost attól, hogy az áttekinthetetlen nézetek kavalkádjában alámerüljön (3). Bizonyára az áttekinthetőség megkönnyítése és a konszenzus keresése inspirálta leginkább a budapesti belgyógyász-sebész-nőgyógyász közös tanácskozást is kilencven évvel ezelőtt. Ugyanakkor a konzervatív „európai” felfogás erősségét jelzi az a tény, hogy az üléselelnökök közé nem került be egyetlen amerikai sem, illetve hogy az appendicitis-vita nyitóelőadását nem sebész, hanem belgyógyász, az üléselelnökként már említett *Lenhartz* tartotta. *Lenhartz* nem híve a korai műtétnek. Ő is a patológusra hivatkozik, persze nem az amerikai *Fitz*re, hanem *Aschoffra* (1866–1942), aki az eltávolított féregnyúlványok 10 százalékát lobmentesnek találta. Minden tizedik eset tehát appendectomia nélkül is gyógyulna. Még súlyosabb ellenérvnek int a korai operációk letalitási adatait, amelyek nem oly jók, mint várhatnánk: a jénai *Riedel* (1846–1916) által megműtött első 639 esetben a letalitás 7,3%, a későbbi 541 betegén, 15,3% volt. Emelheti a letalitást a hamis diagnózis is, amikor a fölösleges appendectomia az amúgy is komoly prognózisú alapbetegség (női nemzőszervek megbetegedése, heveny gyomor-, bél-, vese- és májzavarok, angina pectoris, influenza, pneumonia) rossz kimenetelét vonja maga után. *Lenhartz* ellenzi a válogatás nélküli intervallum (mai terminológiával: a froid) műtétet is, amely szerinte korántsem veszélytelen. Egyéni álláspontot képvisel a periancoticus tályogok kezelését illetően: nem incíziót (oncotomiát), hanem csupán punkcióit végez a genny eltávolítására – állítólag nulla százalékos letalitással – míg a sebészi feltárás halálozása 24% volt.

Végeredményben azonban *Lenhartz*, mint belgyógyász, azokban a friss esetekben, melyekben a diagnózis kétségtelen, nem ellenzi a műtétet. Véleménye szerint azonban a 2. napon túl már nem ajánlatos az operáció, nehogy a műtéti megbolygatással a gyulladás terjedését s a fertőzés általánossá válását idézzük elő. Az ilyen beteget azonban kórházban kell megfigyelni – a megfigyelést végezheti a belgyógyász, de legyen minden előkészítve a műtetre is. Zárszávában *Lenhartz* kihangsúlyozta: nem az egymás elleni vetélkedésben, hanem a belgyógyász és sebész lehető legszorosabb együttműködésében van a beteg gyógyulásának záloga (4).

Míg a belgyógyász *Lenhartz* csak nem volt elragadtatva a korai műtét eredményességétől, a második előadó, a sebész *Sonnenburg* már határozottan kikelt a válogatás nélkül végzett korai appendectomia ellen. Az üléselelnökök is megválasztott berlini professzor tulajdonképpen megismételte a sebészeti szekció ülésén már felolva-

sott előadását (9). Véleménye szerint az appendicitis simplex eseteiben retenciós jelenségekkel társult hurutról van szó, amely néhány nap alatt appendectomia nélkül is gyógyul s nem hajlamos a recidívára. Ha azonban a passzázsakadály nem oldódik, vagy túl erős fertőző csírák okozzák a gyulladást, akkor a féregnyúlvány elhalása és átfúródása következik be. „Ezen esetek felismerésére igyekeznek a modern sebészet és e téren ülhet diadalt a korai műtét” – fogalmaz kissé patetikusan *Sonnenburg* (4).

A válogatás nélküli korai műtét csak akkor lenne indokolt – véli a német sebész –, ha nem állna módunkban megítélni az eset súlyosságát. Azonban az általános benyomás, a pulzusszám, a testhőmérséklet, a leukocytosis, illetve az Arneth-féle vérkép elegendő támpontot szolgáltatnak a súlyos, operálandó esetek ellülönítésére a könnyű, ricinusadagolásra is gyógyuló catarrhalis appendicitisektől. *J. Arneth* (1873–1955) 1904-ben kiadott könyvében írta le a „balra tolódás” jelenségét: heveny gyulladások esetén a fehérvérsejtek fiatal alakjai jelennek meg a vérben. *Arneth* eredeti módszerét *Kothe* a klinikai gyakorlat számára leegyszerűsítette, úgy, hogy elégséges megállapítani a nem szegmentált magvú fehérvérsejtek százalékat a vérképben, az akut appendicitis esetében a vérkép mindig több-kevésbé balra tolt (9). *Sonnenburg* az esetek elkülönítésének eredményességét saját statisztikájával illusztrálja: az 1906 és 1908 között a betegség első 48 órájában az osztályára felvett 411 beteg közül „a roham alatt” műtétre került 210, közülük 13 halt meg, a letalitás 6,2%, 201 csak konzervatív kezelésben részesült, s egyikük sem halt meg. A 411 betegre számított összletalitás tehát 3,1% volt (9). *Sonnenburg* konzervatív az appendix utólagos (a froid) kivételét illetően is – a simplex esetek szerinte mindig teljesen meggyógyulnak.

Harmadikként a szülész-nőgyógyász szekció képviselője, a párizsi *Walther* kapott szót, aki szintén megismételte a sebészeti szekcióban már egyszer felolvasott előadását. Egyértelműen a korai műtét híve, kihangsúlyozva, hogy a műtéti esélyek óráról órára rosszabbodnak. Saját 13, 24 órán belül megműtött betegéből egyet sem vesztett el, ám a 24. és 48. óra közt operált 9 betegéből négyet, a még ettől későbbben is operált 5 betegéből kettőt vesztett el (6).

Nagy érdeklődés előzte meg a sebészet fellegrát, a hasi sebészet egyik megteremtője, *T. Billroth* (1829–1894) városát, Bécsset képviselő *Schnitzler* előadását, aki az 1896-tól végzett 2000 appendectomia tanulságait foglalta össze. A 2000 esetből 937 akut, 1063 intervallum appendectomia volt. Az előbbi letalitása 10,5% volt, ezen belül az első 8 órában 6,5%, a később szike alá kerültek csoportjában már 17,3-ra nőtt az elvesztettek aránya. Jómaga már tíz éve a korai műtét híve, de ha a 48 óra már elmúlt, csak akkor műt, ha arra sürgős indikáció van. A válogatás nélküli appendectomiát minden időpontban károsnak tartja. Híve az intervallum műtétnek, nem ért egyet azokkal, akik azért nem végeznek froid műtétet, mert úgy vélik, hogy a féregnyúlvány az ismételt rohamok során úgyis elsorvad – ergo: nincs mit kiopeálni.

Mielőtt rátérnénk az előadásokat követő vita ismertetésére, ejtsünk néhány szót az appendectomiát – nem

csak a korait! – elvukult konzervativizmussal elutasítókorról is. Egy madridi sebész, *Ribera y Sanz* francia nyelvű előadásában egyenesen kijelentette: „nincs is appendicitis, csak az orvosok csinálják jéggel, ópiummal és vérelvonással, aminek következtében az appendix elszárad, megfagy, inficiálódik és végre elhal, úgyhogy ki kell venni szegényt” (6). Jómaga calomellel (hashajtóként használt mercurchlorid: Hg_2Cl_2), ricinussal, meleg borogatással és bőséges vízzel gyógyítja – sikeresen (!?) – betegeit. A lausannei *Louis Bourget* (1856–1913), korának neves farmakológusa s belgyógyásza (1a) szintén a belső kezelés híve: 217 appendicitisben és perityphlitisben szenvedő és kizárólag konzervatív módon kezelt betegéből csupán kettő halt meg (6).

Ez utóbbi – svájci – vélemény már a rendkívül gazdag vita során hangzott el. Nincs terünk a felszólalások részletes ismertetésére, csupán a legérdekesebb mozzanatokat emeljük ki. Feszült figyelem kísérte a korai appendectomia amerikai apostolának, a 4000 akut appendicitist operált *Murphy*nek szellemes, sziporkázó szavait. *Murphy* bevallotta, hogy ennyi eset ellátása után sem tudja az adott esetről egyértelműen eldönteni: a spontán gyógyulás vagy a biztos halált jelentő hashártyagyulladás felé halad-e betege. Nagy tapasztalata szerint a féregnyúlvány átfúródása 30–54 óra alatt következik be, ezért a perforáció és a peritonitis csak az első 30 órában elvégzett műtéttel előzhető meg. *Murphy* Budapesten sem hazudtolta meg „fenegyerek” híret és udvariaskodás nélkül leszögezte:

„Minden perityphlitis tályog és minden appendicularis peritonitis az én szememben csalhatatlan jele annak, hogy a kezelőorvos vagy nem értett a dologhoz, vagy gyáva volt magára venni a felelősséget annak megtevéséért, ami a beteg életben maradásához a legtöbb reményt nyújtotta volna” (6).

A másik neves amerikai felszólaló, *Lister* antiszeptiszisének New York-i prófétája, *Robert T. Morris* (1857–1945) megerősítette *Murphy* álláspontját: az akut féregnyúlvány-gyulladást feltétlenül és rögtön a diagnózis felállítása után műteni kell. Ugyanakkor kihasználta a lehetőséget arra is, hogy saját, nemrégiben felállított teóriáját a „sebészet negyedik, élettani korszakáról” propagálja. Teóriájának lényege: a beteg maga a legjobb antiszeptikum, ezért a sebész feladata csak annyi, hogy kedvező irányba állítsa a baktériumok és a fagociták közti csatát. Ezt a lehető legkisebb metszéssel, a mesterseges drénezés mellőzésével stb. érheti el. *Morris* 78 éves korában *Fifty years a Surgeon* címmel megírta emlékiratait, amelyben megemlíti budapesti előadását is (5).

Végezetül essen szó a vita magyar résztvevőiről. Az első appendectomiáját 1894-ben végző, majd 1900-ban *A féregnyúlványlob (epityphlitis) és annak sebészi kezelése* címen monográfiát kiadó *Herczel Manó* (1862–1918) kétszer is szót kért. Először – a legtöbb felszólalóhoz hasonlóan – elutasítja a *Lenhartz*-féle punkciót és csak a széles incziót tartja alkalmasnak a tályog kiürítésére. Nem tartja szükségesnek a tályog gyógyulása után a bennmaradt appendix eltávolítását. Meggyőződése, hogy az appendicitis-mortalitás csak diffúz peritonitisek megelőzésével, azaz a korai műtéttel csökkenthető. Másodszor a potsdami *Wolff* kérdésére válaszolva – saját, letális kimenetelű esetére hivatkozva – úgy véli, a sérvműtét

során a sebész kezébe „akadó” egészséges appendixet el kell távolítani – ő 1895-ben ezt nem tette meg, s betege a sikeres sérvműtét után 14 nappal perforált appendicitisből eredő hashártyagyulladásban hunyt el (4).

A másik magyar diszkrétáló, a budapesti *Wein Manó* (1860–1917) már kevésbé modern nézetek híve. *Sonnenburg*gal ért egyet: a ricinus vagy más hashajtó nemcsak diagnosztikus, hanem terapeutikus és prognosztikus szer is – csak a ricinusra nem javuló eseteket adja át „a késnek”. Jelszava: nemcsak a késre, de a ricinusra is érvényes: minél korábban, annál jobb.

A budapesti XVI. NOK appendicitis-vitájának tanulságait – máig érvényes módon – *Pólya* foglalta össze (6): „A korai műtét csak »raison-műtét« (ésszerűségi), oly műtét, mely az adott viszonyok között a legokosabbnak látszik, de nem kényszerítő műtét, nem olyan beavatkozás, melynek minden áron meg kell történnie, mint például a diffúz peritonitis megoperálásának.” Ezért kizárandók a korai műtétek sorából az enyhe, spontán javulást mutató esetek, a speciális kontraindikációk (diabetes, nephritis, tüdő- és szívbajok, arteriosclerosis, öregkor) esetei, valamint azok az esetek, amelyekben az appendicitis diagnózisa kétséges. „Ellenben minden legkisebb jel, mely a folyamatnak a hashártyára való to-vaterjedését, a toxinaemia prodromáját, az infectio súlyosságát jelenti... feltétlen indicatio a műtetre... Az in-

dicatiok ilyesféle felfogásával körülbelül kiegyenlítettük az appendicitis korai operálására vonatkozó két álláspont közötti ellentéteket és legjobban járunk el az appendicitis pathológiájáról és diagnosztikájáról való mai ismereteinkhez képest” (6).

IRODALOM: 1. A XVI. nemzetközi orvosi congressus. Orv. Hetil., 1909, 53, 607–608, 628–631. – 1a. *Buess, H.*: Charles Krafft (1863–1921) aus Lausanne und der Beitrag de Schweizer Chirurgen zur operativen Therapie der Appendicitis. Gesnerus, 1971, Vol. 28., 196–216. – 2. *Dubecz S.* (szerk.): Akut appendicitis. Medicina, Budapest, 1988. – 3. *Fehér J., Kónya L.*: Az akut appendicitis belgyógyászati vonatkozásai. In Akut appendicitis. Dubecz S. Medicina, Budapest, 133. old. – 4. *Grósz E.*: XVI e Congres International de Médecine – Volume VIIa, Budapest, 1910. – 5. *Morris, T. R.*: Fifty years a Surgeon – Padesát let chirurgem, Cseh fordítás, Škubal Praha, 1946, 159. old. – 6. *Pólya J.*: A vakbélgyulladás gyógykezelésének kérdése a berlini gyűjtőstatisztika és a XVI. nemzetközi orvoscongressus vitájának megvilágításában, különös tekintettel a korai operálásra. Orv. Hetil., 1909, 53, 930–932. és 970–972. – 7. *Pólya J.*: Az orvostudomány regénye. Béta Irodalmi R. T. (1941), 556–558. old. – 8. *Rozsos I.*: Gyakoribb heveny hasi kórképek a huszadik század végén. Orv. Hetil., 1998, 139, 1516. – 9. *Sonnenburg, E.*: Die Frühoperation bei Appendizitis. In: Grósz E.: XVI e Congres International de Médecine – Volume VIIa, Budapest, 1910, 84–100. old. – 10. *Thorwald, J.*: A sebészek évszázada. Gondolat, Budapest, 1959, 402–418.

Kiss László dr.

a Colpo-Cleaner Jód pezsgőtabletta

a vaginitis helyi kórokozóinak kipusztítására ma a legjobb gyógyszer, mert:



- ▶ **Kimossa** a gombás lepedéket vagy a tömeges hüvelyváladékot.
- ▶ A teljes hüvelyfelfelületet **egyenletes koncentrációjú** szerves jód oldattal dezinficiálja. Ezzel elkerüli, hogy az egy helyen oldódó, túlzott koncentrációjú jód átmarhassa az amúgy is már részben vagy teljesen hiányzó nyálkahártyát (érfalet) és a színes folyás véres folyássá váljon.
- ▶ A Colpo-Cleaner Jód kúra **csak két napos**, az OEP ártámogatja.
- ▶ A **Colpo-Cleaner Laktóz** pezsgőtabletta logikusan kapcsolódik a kúrához azzal, hogy mindaddig **pH védelmet nyújt** újabb kórokozók ellen, ameddig a nyálkahártya hámrétegei nem nőttek vissza; ez az időtartam három hét(!). Továbbá a kipusztult **Lactobacillus elszaporodását is segíti**: egyrészt a csak neki kedvező pH milióval, másrészt a laktóz adásával, amely pótolja az ekkor hiányzó felszíni sejtek glikogénjét. A laktózt a leggyakoribb kórokozók nem „eszik”!
- ▶ **Colpo-Cleaner Irrigátor** átlátszó anyaga belülről tükörsima, széles szája van, nem rugalmas, alig szív vissza, jól dezinficiálható. Csöve ívelt, követi a vagina tengelyt és flexibilis. Így a szívósan tapadó gombás lepedék az elülső és oldalsó boltozatból is kitisztítható. Esztétikus.
- ▶ Vele adunk egy körültekintő, **színes tájékoztatót**. Használatukkal érhető el a restitutio ad integrum és kerülhető el a sok-sok relapsus.

Számos országban a vaginitis megoldása családorvosi teendő. Ez a MOK Háziorvosi Hatásköri Lista (1996) ajánlása is.

Pharmakion

„Arkeszilaosz azt mondta, hogy ahol sok a gyógy-szer és sok az orvos, ott van a legtöbb betegség, ugyanúgy, ahol a legtöbb a törvény, ott a legnagyobb az igazságtalanság.”

(Sztobaios)

aether (lat.): lég, menny – altatószer

É.: *Aithér*, *Erebys* a Sötétség és *Nyx* az Éjszaka az éjszaka (*Khaosz* gyermekeinek) fia, *Éósz* (a hajnalpír istennőjének) testvére, így a nappal és világozással összetartozik. Orphikus himnuszokban az élet és a világszellem megtestesítője, a termékenyítő meleg forrása. Az ~ a nehezebb levegő (*aér*) feletti könnyű, fényes (*aithón*: fénylő, ragyogó) lég, az istenek lakóhelye (Hésziódosz).

ammónia: ammónium-klorid

É.: a szó a líbiai sivatag Amon-templomának erős illatával kapcsolatos, ami a szomszédos Szíva-oázis karaván-pihenőjének emésztőgödreiből (tevék!) áradt, vagy a templom papjai az ~t erős szagáért tudatosan gyűjtötték (Skinner). Plinius az ~ elnevezést az ammon (gör.: homok) szóból származtatja: sal ammoniacus (az *Amon* vagy *Ammon* név maga is homokos sivatag nevéből ered).

aphrodisiacum (gör.), **aphrodisiaka** (gör.): a szerelmi vágyat növelő szerek gyűjtőneve

É.: *Aphrodité* (gör.), a szerelem és a szépség istennője Hésziódosz szerint *Uranosz* égisten minden éjszaka felkereste feleségét, *Gaia* földistennőt, de született gyermekeit nem engedte a fényre, hanem a Föld (*Gaia*) gyomrába rejtette. Miután az istennőt a magában hordott hat fiú és hat leány egyre jobban feszítette, *Kronosz*, a legfiatalabb ifjú, megszánva jajgató anyját, egyik éjszaka kileste *Uranoszt*, amint átölelte a Földet és rejtékelyéről lementsette, majd a tengerbe dobta apja férfiasságát. A halhatatlan bőre körül fehér hab (*aphrosz*) támadt, amelyből *Aphrodité* (lat. *Venus*) emelkedett ki (l. Botticelli: *Venus születése* című festményét). Aphrodiszia: az *Aphrodité* tiszteletére rendezett ünnepély, míg az *aphrodisziasz* a szerelmi gyönyört jelenti.

aszbesztosz (gör.): azbeszt (szálas magnézium- és kalcium-szilikát

É.: ~: olthatatlan (*a*: fosztóképző, *sbennymi*: oltani). ~ azt a mítikus ásványt jelentette, amely ha egyszer meggyulladt, nem oldható el: „eléggetetlen”. Hérodotosz egyfajta egyiptomi ruhafélének említi. Dioszkoridész (Nero hadseregének sebésze) a gyógyszerekről írt munkájában (*De materia medica*) mint *asbestos titanost*, az oltatlan meszet nevesíti. Az ~t a Vesta-szüzek lámpásaikban kanócként alkalmazták, a rómaiak pedig hamvasztás alkalmával viselték a belőle készített ruhákat.

atropin: a maszlagos nadragulya (*Atropa belladonna*) kristályos kivonata, ezen kívül: bolondító beléndek (*Hyoscyamus niger*), csattanó maszlag (*Datura stramonium*) leveleiben és gyökerében is előfordul.

É.: *Atroposz* (gör.) istennő, *Zeusz* és *Themisz* gyermeke, a három istennő (*moirák* – a római párkák) közül a legidősebb. A moriák (lat.: *parca*) az élet fonalának „fonó-asszonyai” (gör.: klóthesz): *Klóthó* fonja, *Lakheszisz* gombolyítja, *Atroposz* (*a*: fosztóképző, trópsz: változás), „a megváltoztathatatlan”, ollójával elvágja az élet fonalát. A növényfajnak az *Atropa* nevet Linné adta, miután alkaloidja halálos mérgezést okoz („elvága az élet fonalát”).

calamus (lat.): nád/író toll

É.: *Kalamosz* (gör.) prügiai folyóisten *Karposzba*, *Hóra* és *Zephürosz* fiába volt szerelmes. Egy alkalommal *Kalamosz* úszóversenyre hívta ki barátját, aki eközben vízbe fúlt. *Kalamosz* bánatában elsorvadt és a folyóparton nád-dá változott, *Karposz* pedig – akinek a neve gyümölcsöt jelent – a „mezők termésévé” lett és minden évben újjászületik (Grimal).

caduceus (lat.): hírnökpálca

É.: kérikeion (gör.), *Hermész*nek, az isteni futárnak a botja, a béke jelképe, a követek sérthetlenségének jelvénye. Eredetileg két ágban végződő pálca vagy olajág, amelyet virágfüzerek díszítettek; a későbbi ábrázolásokon a füzerekből ellenkező irányban egymásra csavarodó kígyó lett. *Aszklépiosz* egyetlen kígyóval körbefont botjához való hasonlósága okozta, hogy az utóbbi az újkorban – Johann Froeben nyomán – az orvosok és gyógyítás jelképévé vált (Garrison).

chemia: kémia/vegytan

É.: *khémeia*, *khümiké* (gör.): kémia (*kheo*: önt, tölt, *khüo*: olvaszt); *Khémia*: Egyiptom ősi neve (Kemi: „fekete föld”). Az első írásos bizonyíték Plütarkhosztól származik az I. századból, aki megfigyelte, hogy az egyiptomi szent (démonikus) nyelven a fekete szembogár neve: *khemia*. Mások szerint a ~ szó *Noé* legidősebb fiának nevéből (*Cham/Ham*) származik, akitől az özvíz után Egyiptom benépesült. Megint mások azt tartják, hogy a ~ héber varázslók titkát jelenti. Annyi bizonyos, hogy a szó mind Egyiptommal, mind a feketével kapcsolatos, miután a korai írások a kémiát következetesen mint egyiptomi tevékenységet („ars”) említik. A kifejezés az arab medicinába (*al* névelővel), mint alkémia ment át, és a XVI. századig a fémek transzmutációjára („bölcsék köve”) vonatkozott.

ekhidnotoxin: vipera/kígyó-méreg

É.: *ekhidna* (gör.): vipera/kígyó. *Ekhidna*, félig széparcú fiatal nimfa, félig farkával csapkodó óriáskígyó (miután *Delphoiban* *Delphünének* hívták, neve után inkább delphinhez hasonlított, ahhoz a tengeri állathoz, amelynek uterusa van; *delphüsz*: anyaméh, Kerényi). Megjegy-

zendő, hogy férjétől, *Tüphóntól* (az egyik gyerekük volt) szörnyek egész sora született.

khlor/um (lat.): zöldessárga halogén gáz

É.: *Khloris* (gör.) a „zöldellő” (*khlorosz*: zöld/es/sárga, szkt: *hári*), a fiatal/ság, a tavasz, a virágok istennője (a római *Flóra* megfelelője); *Zephürosz* (a langyos nyugati szél) felesége, az olümpiai Héra-ünnep első győztese, *Niobé* egyetlen életben hagyott gyermeke; tucatnyi testvérének azért kellett ártatlanul elpusztulnia, hogy az emberek és istenek közötti különbség világosan kidomborodjék (Kerényi).

medusza (gör.): medúza (vízben lebegő, nyúlányos tengeri állat)

É.: *Medusa* az egyik gorgó (*gorgosz*: rettentő, vad), támadó magatartása miatt Gorgónak is nevezik, *Hadász* legrettentőbb rémeinek egyike. Arca ijesztő, dühtől lánghol, fején hajfürtök helyett kígyók tekerednek. Akire vilámló szemével ránéz, az kővé válik. *Medusza* fejét (*Medusza-fő*, *Gorgó-fő*) *Perszeusz* Athénének ajándékozta, aki pajzsán helyezte el s gyakran felhasználta ellenségei ellen.

mercurius (lat.): higany

É.: *Mercurius* (lat.) a görög *Hermész* római megfelelője. *Hermész* az istenek hírnöke, *Zeusz* és *Maia* fia. A nevet – mint a többi fém nevét is – klasszikus római szokás szerint bolygóhoz (Merkur) kötötték. A ~-t bőrbetegségek gyógyítására először arab orvosok alkalmazták.

pharmak/i/on (gör.): üdvös/ártó szer, gyógy/varázsszer

É.: *pharmakeia* (gör.): varázslás, kuruzslás, méregkeverés, mágia, *pharmakeyó/pharmakoó* (gör.): megmérgez, megbűvöl, varázsol, gyógyszerel (vö. *pharmakis*: füvesasszony, boszorkány; *pharmakos*: méregkeverő, gonosztevő, emberi/állati áldozat, bűnbak).

phosphoros (gör.): nap/fény, világosság; fényhordozó

É.: *phosz*: fény, *phór*: tolvaj. A ~ általában az égés nélkül fénylő/világító („foszforeszkáló”) dolgok/anyagok neve. *Éószphorosz*: *Éósz* és *Asztraiosz* fia, a hajnalcsillag megszemélyesítője, a rómaiaknál *Lucifer*. (Másik neve *Phószporosz*.) Míg *Phószporosz*nak a görög mitológiában jelentősége csekély, a keresztény mitológiában (*Lucifer*) a „pokol fejedelme”. Az elemi foszforra (*P*) az alkímia során figyeltek fel a XVII. században.



1. ábra: Kovács Margit: *Párkák*: (P. Brestyánszky Ilona: Kovács Margit. Képzőművészeti Alap – Corvina, 1977)

sulphur (lat.): kén

É.: *culvari* (szkt.) *theion* (gör.): kén. A görög *theion* eredeti jelentése istenség, istenek tisztelete, vallás. A hazatért *Odüsszeusz*, a kérők lemészárolását követően így szólt dajkájához, *Eurükleia*hoz: „Tűz lobbanjon csak legelőbb nekem itt a teremben. Mondta; s a kedves dajka nem is volt szófogatlan; hozta a kénkövet és a paraszt: s a leleményes *Odüsszeusz* kénnel megfüstölte a termet, a házat, az udvart.” (Homérosz: *Odüsszeia*. XXII. Ford: Devecseri Gábor.)

Az Orvosi szavaink mitológiája című sorozat irodalmi hivatkozásai az Orv. Hetil. 140. évf. 50. számában kerülnek közlésre.

Lozsádi Károly dr.

Figyelmebe ajánljuk a

Szegedi Gyula–Zehér Margit–Bakó Gyula (szerk.): Klinikai immunológia című könyvet.

Minden gyakorló orvos számára fontos, hogy a gyorsan változó klinikai immunológia újdonságairól naprakész információt szerezzen. Ehhez nyújt segítséget a Springer Orvosi Kiadó könyve, amely kapható és megrendelhető a Springer Böngészőben, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat árusítóhelyein és az orvosi szakkönyvesboltokban.

Ára: 2200,- Ft

Springer Orvosi Kiadó

Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,
pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

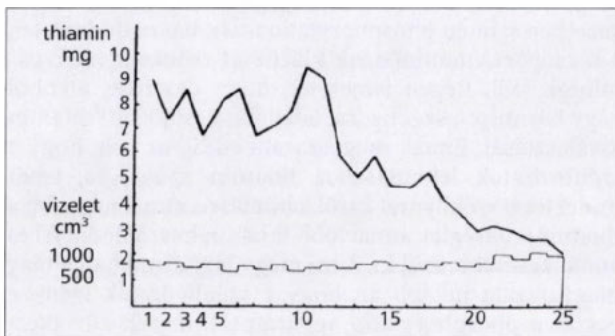
Vizsgálatok a B-csoport vitaminjainak közti anyagcseréjéről*

Írta: Magyar Imre dr.

Vizsgálatainkat abból a célból kezdtük el, hogy világosságot derítsünk a következő tényre:

Ha valamely szervezetbe rendszeresen juttatunk thiamint vagy riboflavint, a naponta összegyűjtött vizeletben kiürített vitamin mennyisége egyre kevesebb.¹ Ez a viselkedés ellentétben áll várakozásunkkal és avval, amit például ascorbinsav esetében tapasztalunk. Ascorbinsav adagolásakor ugyanis a vizelettel kiürített vitamin mennyisége egyre nő, egészen addig, amíg – további állandó adagolásakor – bizonyos egyensúlyi helyzet jön létre, amelyben csaknem annyi ascorbinsav ürül ki, mint amennyit bejuttatunk. Ilyenkor a szervezet ascorbinsavval telített. Thiaminnal vagy riboflavinnal telítettség ilyen értelemben nem érhető el.

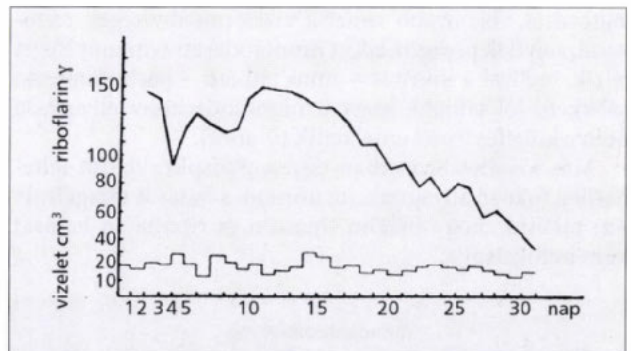
Kísérleteink egyikében pl. thiamin szempontjából szervezetbe naponta 50 mg thiamint juttattunk intramuscularisan. A vizeletben naponta kiürített thiamin mennyiségét koordinatarendszer ordinatáján, a napok számát az abszcissán tüntetve fel, a kiürítés következő görbéjét kapjuk (1. ábra).



1. ábra

Kb. a 10-ik naptól kezdve a görbe határozottan lefelé halad. Az ugyanezen az ábrán feltüntetett vizeletmennyiségek görbéjéből látható, hogy a naponta kiürített vizelet mennyisége nem változik lényegesen. Ugyanezt a viselkedést tapasztaljuk minden hasonló kísérletben. Ha pl. patkánynak naponta 400 γ riboflavint adunk a bőre alá, a kiválasztás ugyanígy viselkedik (2. ábra).

Ahhoz, hogy ezt a paradox viselkedést magyarázzuk, ismernünk kell a B-csoport vitaminjainak sorsát a szervezetben. Tudjuk, hogy e vitaminok ferment-rendszer tagjai, ú. n. cofermentek, melyek foszfat-ester alakjában,



2. ábra

ban, tehát ú. n. phosphorylált formában vesznek részt az anyagcsere lefolyásában, thiamin, mint *coocarboxylase* (thiamindiphosphorsav), riboflavin, mint *flavin-adenin-dinucleotid*, az ú. n. sárga ferment alkotórésze, pyridoxin, mint *pyridoxal-phosphorsav*, a transaminase cofermentje. A phosphorylálás folyamata a szövetekben, főleg a májban megy végbe egy – ma már kristályosan is előállított² – fermentum, a *phosphorylase* segítségével és foszfor-átvivőként adenylsav, illetve adenosin triphosphat szereplésével. Azt is tudjuk, hogy e vitaminok a vizeletben már dephosphorylált állapotban jelennek meg, valószínűleg a vese dephosphoryláló működése következtében.

A vitaminhatásról tudjuk, hogy phosphorylálódáshoz kötött képesség, a nem phosphorylált thiamin, vagy riboflavin, vagy pyridoxin a szervezet számára értéktelen. A felhasználást és így minden valószínűség szerint a vizeletben történő kiválasztást is a phosphorylálódás mértékének kell befolyásolnia. Akkor, amikor a vizeletben történő vitamin-kiválasztás eddig nem magyarázott sajátosságával állunk szemben, helyesnek látszik, ha először a phosphoryláció szerepét tesszük vizsgálat tárgyává.

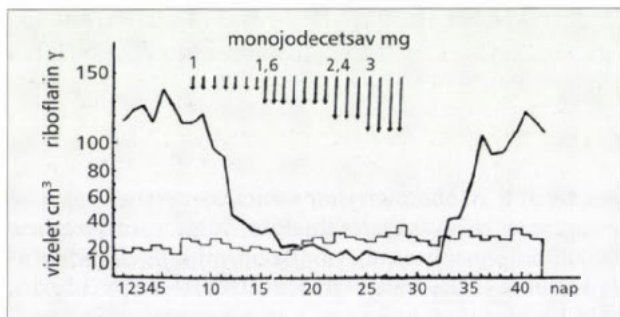
Kísérleteink első részében megvizsgáltuk patkányokon thiamin és riboflavin kiürülésének viselkedését a vizeletben a phosphorylációs folyamatok megbénítása esetében. A phosphorylációs folyamatok meggátlására közismerten alkalmas monojoecetsavval,³ majd phlorrhizinnel végeztük kísérleteinket oly módon, hogy patkányoknak naponta azonos mennyiségű thiamint (200 γ), más kísérletsorozatban riboflavint (400 γ) adtunk bőr alá, a vizeletet naponta összegyűjtöttük, abban thi-

* 50 évvel ezelőtt írták

amin-, ill. riboflavin-meghatározást végeztünk és a patkányoknak ugyancsak bőr alá, patkány-testsúly grammonként 0,015 g monoiodocetsavat adtunk, illetve egy csoport patkánynak 1-1 mg phlorrhizint. A kísérletek részletes eredményét az Acta Medica Hungarica⁴-ban közöltük.

A phlorrhizinnel végzett kísérletek eredménye nem volt meggyőző, a kiürítés változásai, egyetlen kísérleti állat kivételével, nem voltak olyanok, hogy azokból határozott következtetést lehetett volna levonni. A monoiodocetsavval végzett kísérletek eredményei azonban egybehangzóan azt mutatták, hogy monoiodocetsav a thiamin és a riboflavin kiürítését akadályozza. A példaképpen feltüntetett grafikonon vonal jelzi a kiürített mennyiség változását, vékonyabb vonal a vizeletmennyiségek változását, a nyilak pedig az adott monoiodocetsavmennyiséget jelzik, mellyel a kiürítés – mint látható – párhuzamosan csökken. Jól látható, hogy a monoiodocetsav elhagyása után a kiürítés ismét emelkedik (3. ábra).

Más kísérletsorozatban egy, a phosphorylatiót feltehetően fokozó anyagnak, insulinnak a hatását vizsgáltuk. Azt találtuk, hogy insulin thiamin és riboflavin hatását nem befolyásolja.

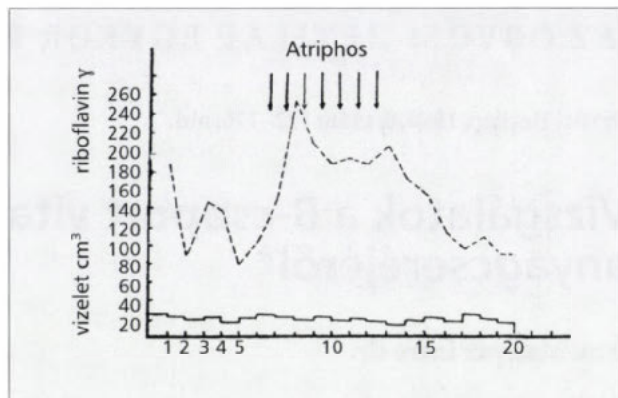


3. ábra

Egy további kísérletsorozatban azonban azt találtuk, hogy adenosinatriphospat, mely a phosphorylatióban fontos szerepet játszik, thiamin és riboflavinkiürítését jelentékeny mértékben fokozza. Adenosinatriphospatot a Magyar Gyógyszer Rt. Atriphos készítményének formájában adtunk, mely ampullánként 5 mg adenosinatriphospatot tartalmaz. 5 patkány kapott naponta riboflavint, ill. thiamint és egy héten át Atriphost. Az állatok kiürítési görbéje egybehangzóan viselkedett: Atriphos adagolásakor a kiürítés fokozódott, az Atriphos elhagyása után a kiürítés ismét csökkent. (A részletes adatokat l. az Acta Medica Hungaricában⁴). A kísérletek egy példáját grafikusan ábrázoltuk (4. ábra).

A phosphorylálás bénítása e kísérletek szerint a vitaminok kiürítését csökkentette, adenosinatriphospat adagolása pedig fokozta. Kétségtelenné látszik ebből, hogy a vizsgált vitaminok kiürítése a phosphorylatiótól függ, a kísérletek szerint olyan módon, hogy a phosphorylatio fokozása a kiürítést növeli.

E következtetés alapján mód nyílnék annak magyarázatára, hogy hosszú ideig folytatott vitamin-adagolás miért csökkenti a kiürítést. Ha a kiürítés csökkenése az



4. ábra

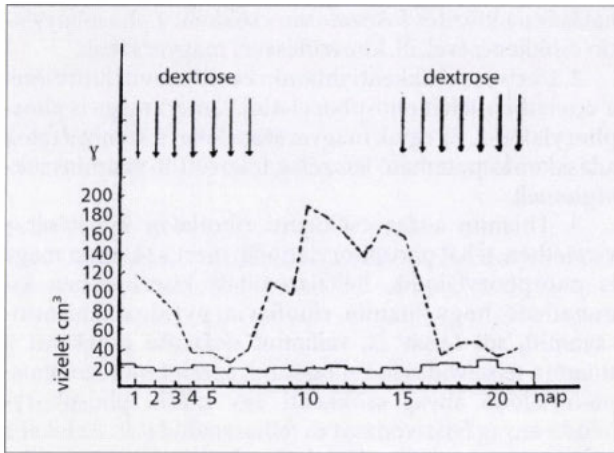
előző kísérletek szerint a phosphorylatio csökkenését jelent, azt kell gondolnunk, hogy a B-csoport vitaminjainak hosszas adagolása a phosphorylatiót csökkenti, talán valamilyen módon kimeríti azt az apparátust, melynek feladata a phosphorylatio folyamatok lebonyolítása. Arra nézve, hogy a szervezetben fokozott igénybevétel folytán valamely phosphorylatio folyamat kimerül, már van adatunk: Rusznyák, Földi és Szabó⁵ azt találták, hogy a vesetubulusok maximális cukorreszorptiója, az ún. Tmg infúziós kísérlet folyamán süllyed, feltételezésünk szerint a phosphorylatio kimerülése folytán.

* * *

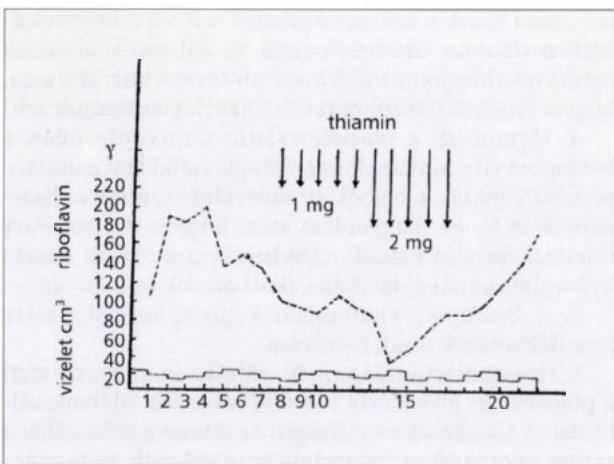
Kísérleteink második felében igyekeztünk igazolni feltevésünket. Ha thiamin, ill. riboflavin kiürülésének fokozatos csökkenését a phosphorylálás kimerülésével magyarázzuk, akkor olyan anyagoknak, melyek a szervezetben szintén phosphorylatio útján használnak fel, a B-csoport vitaminjainak kiürítését csökkenteniök, gátolniok kell. Régen ismeretes, hogy dextrose, alkohol vagy bármilyen szénhidrat adagolása csökkenti thiamin kiválasztását. Ennek magyarázata eddig az volt, hogy a szénhidratok lebontásához thiamin szükséges, tehát minél több szénhidrat kerül lebontásra, annál nagyobb a thiaminszükséglet, annál több thiamin használódik fel és annál kevesebb ürül ki. A mi megvilágításunkban e tény magyarázata inkább az, hogy a szénhidratok igénybe veszik a phosphorylatio apparátusát, minek következtében a thiamin phosphorylatioja kisebb mértékűvé válik.

Patkánykísérleteinkből (l. Acta Medica Hungarica⁴) is egybehangzóan az derül ki, hogy dextrose adagolása (naponta 5 ccm 5%-os oldat bőr alá) thiamin és riboflavin kiürítését csökkenti, a dextrose adásának abbahagyása után a kiürítés ismét emelkedik (l. 5. ábra).

Feltevésünk szerint egyik vitamin adagolásakor is háttérbe kell szorulnia egy másik, ugyancsak phosphorylálódó vitamin felhasználódásának, kiürülésének tehát csökkenni kell. Egy kísérletsorozatban patkányokban naponta riboflavint adtunk és a kísérlet folyamán 10 napon át nagy mennyiségű (1, majd 2 mgr) thiamint. A thiamin adagolása idején a riboflavin kiürítése – a thiamin dózisától függően – számottevően csökkent, abbahagyásakor emelkedett (6. ábra).



5. ábra



6. ábra

Kísérleteink harmadik részében *Gábor dr.*-ral együtt azt vizsgáltuk, hogy a B-csoport vitaminjainak a vékonybélből történő felszívódása, mely eddigi ismereteink szerint phosphorylatiós folyamatok útján megy végbe, hogyan változik akkor, ha egy másik, ugyancsak phosphorylálódó vitamin nagy adagját adjuk kísérleti állatnak parenteralisan.

Methodikánk a Laszt⁶ által ajánlott eljárás alapján a következő volt: 150–200 g-os patkányok vékonybelének 30 cm hosszú darabját pentobarbitál narkózisban proximálisan és distálisan lekötöttük és abba 2 cm³ thiaminoldatot injiciáltunk, melyben 200 γ thiamin volt. Az állat hasát bevarrva, gondos melegítés után 20 perc múlva a lekötött bélrészben talált folyadékot az állat újraoperálása és a lekötött bélrészlet kimetszése után kimostuk és annak thiamintartalmát meghatároztuk. A kísérletek részleteit más helyen közöltük.⁷

12 kísérletben azt találtuk, hogy 20 perc alatt átlagban 174 γ thiamin szívódott fel a bél lekötött darabjába juttatott 200 γ -ból, tehát átlagban 26 γ thiamin volt a kísérlet végén a bélben kimutatható. Ha a kísérlet előtt 1/2–1 órával 50 mgr thiamint, 5 mgr riboflavint, 25 mg pyridoxint, 100 mg nicotinsavamidot, 100 mgr folsavat, illetőleg 10

ccm 10%-os dextroset fecskendezünk az állatok bőre alá, az átlagos felszívódás a következőképpen változott:

A bélben 20 perc múltán megtalált thiamin mennyisége γ -ban:			
thiamin	riboflavin	pyridoxin	nicotinsavamid
88	66	73	61
	folsav	dextrose után	
	48	58	

Azt látjuk, hogy thiamin, pyridoxin, nicotinsavamid, riboflavin, sőt folsav és dextrose adása is lényeges mértékben csökkenti thiamin felszívódását a bélből, feltételezésünk szerint azáltal, hogy a phosphorylatio mechanizmusát e vitaminok és dextrose nagy adagjai kimerítik, thiamin tehát kevésbé phosphorylálódik. Más kísérletsorozatban az állatok hosszabb időn át (3 hét) naponta kapták az említett vitaminok nagy adagjait. A három hét múlva elvégzett thiamin-felszívódási kísérletek eredménye az ismertettekkel azonos volt.

Egy másik kísérletsorozatban a leírt methodikával a dextrose felszívódását vizsgáltuk a bélben. (E kísérletek részleteit más helyen közöltük.)⁸ 2 cm³ vízben oldott 200 mgr dextroseból a bélben 30 perc múltán átlagban 120 mgr volt megtalálható, vagyis 80 mgr szívódott fel. Ha a kísérlet előtt 1/2 órával 50 mgr thiamint, vagy 5 mgr riboflavint, vagy 100 mgr nicotinsavamidot, vagy 25 mgr pyridoxint adtunk a bélben 30 perc múlva a következő dextrose-mennyiségek voltak fellelhetők (mgr):

thiamin	riboflavin	nicotinsavamid	pyridoxin
178	196	187	174
187	189	200	178
180	200	192	196
189	179	189	
174			

E kísérletek alkalmasak annak a jelenségnek a magyarázatára, melyet a vitaminok egyensúlyzavara⁹ néven ismerünk. Ha valamely avitaminosis vagy hypovitaminosis állapot gyógyítására megfelelő vitamin nagy dózisait alkalmazták, sokszor tapasztalták, hogy más vitamin hiányára utaló tünetek jelentkeznek. Beriberiben szenvedő betegen például nagy adag thiamin hatására pellagra tünetei mutatkoztak, pellagrában nagy adag nicotinsavamid hatására ariboflavinosis tünetei jelentkeztek. E jelenség magyarázata teoriánk és az elvégzett kísérletek szerint az, hogy nagy adag izolált vitamin kimeríti a phosphorylatiót és lehetetlenné teszi más, ugyancsak phosphorylálódó vitaminok felhasználódását. Bár egyelőre nincs adatunk arra nézve, hogy a folsav phosphorylatio útján használnék fel, a folsavtherápia végzése folyamán fellépő idegrendszeri szövődmények¹⁰ (funicularis myelosis, polyneuritis tünetei) létrejöttének mechanizmusát ugyanígy magyarázhatjuk. Minthogy kísérleteink szerint dextrose a phosphorylálódó B-vitaminok felszívódását, ezek viszont dextrose felszívódását és teoriánk szerint felhasználódását csökkentik, magyarázat

kínálkozik a dextrose-tületetéssel kiváltható vitaminhiánytünetek létrejöttére, valamint az emberen egyoldalú szénhydrattápláláskor tapasztalt B-hiánytünetek létrejöttére is. De megérthetjük a phosphorylatio kimerítésének teóriája alapján a B-vitaminoknak a szénhidrát anyagcserére gyakorolt és eddig sokféle módon magyarázni próbált¹¹ hatását: a dextrose-terhelés görbéjét alacsonnyá és gyorsabb lefutásúvá tevő hatást, a tolerancia-javító hatást diabetesben és az insulinhatás fokozó effektust. Mindennek magyarázata alkalmas az a feltetelezés, hogy a B-vitaminok a phosphorylatio kimerítésével nagy adagban csökkentik a szénhidrátok felszívódását és felhasználódását.

* * *

Kísérleteink következő részében megkezdjük annak a kérdésnek a vizsgálatát, hogy mi a lényege a phosphorylatio apparátus kimerülésének. *Eözlös dr.*-ral és *Gábor dr.*-ral végzett vizsgálatokban meghatároztuk a serum anorganikus phosphor-tartalmát thiamin és riboflavin nagy adagjainak parenteralis adása után és sorozatosan olyan betegeken, akiknek huzamosabb thiamin adás hatására a vizeletben történő thiamin-kiürítése csökkent. A serum phosphortartalmának meghatározásával párhuzamosan vércukorterhelést végeztünk és az esetek egy részében megvizsgáltuk 10 cm³ 1%-os phlorrhizin intravenás adása után a vizeletben kiürített cukor mennyiségét. 10 kísérlet eredményeképpen azt találtuk, hogy miközben a vizeletben naponta kiürített thiamin mennyisége 15–18 mgr-ról 2–3 mgr-ra, a riboflavin mennyisége pedig 3–4 mgr-ról 0,5–1 mgr-ra csökkent, a dextrose terhelési görbék minden esetben laposabbá váltak, a serum anorganikus P tartalma nem változott. Nem változtatta phlorrhizin-glykosuria mértéke sem. Nem változott a serum anorganikus P tartalma riboflavin, nicotinsav és pyridoxin 10 napig tartó adagolása alatt sem. Az eredményeket részletesen más helyen¹⁵ közöltük.

100 mgr thiamin, majd 200 mgr thiamin és 10 mgr riboflavin adása előtt és az adagolás után 30–60–90 és 120 perccel is meghatároztuk a serum anorganikus P-tartalmát, de változást – várakozásunknak megfelelően – ezekben az esetekben sem találtunk.

E kísérletek alapján azt kell mondanunk, hogy a phosphorylatio előző kísérletekben észlelt kimerülése nem a rendelkezésre álló phosphor mennyiségén múlik. Nem is valószínű, hogy a P mennyisége szerepet játszanék, hiszen a szervezet P raktáiraiban, a csontokban, kimeríthetetlen tartalékkal rendelkezik.

Ha válaszolni akarunk feltett kérdésünkre, hogy mi a lényege a phosphorylatio mechanizmus fokozott igénybevétel folytán létrejövő kimerülésének, az eddigiek alapján meghatározott választ nem adhatunk. Minthogy a P-tartalomban a kísérletek szerint nem kereshetjük a kimerülés okát, azt kell gondolnunk, hogy a phosphorylase fermentum kimerüléséről vagy felhasználódásáról van szó. A további munka feladata a phosphorylase fermentum vizsgálata.

Összefoglalás. 1. A B-csoport vitaminjainak kiválasztódása a vizeletben azok phosphorylódásának mértékétől is függ. A phosphorylatio bénítása csökkenti, a phosphorylatio fokozása növeli a kiürítést. Ennek alapján azt a körülményt, hogy huzamosan adott vitamin

hatására a kiürítés fokozatosan csökken, a phosphorylatio csökkenésével, ill. kimerülésével magyarázzuk.

2. Dextrose csökkenti thiamin és riboflavin kiürülését a vizeletben, tehát phosphorylatióját, mert maga is phosphorylódik. Ez egyik magyarázata lehet a szénhidrátok adásakor kimutatható látszólag fokozott B-vitaminszükségletnek.

3. Thiamin adása csökkenti riboflavin kiürítését a vizeletben, tehát phosphorylatióját, mert a thiamin maga is phosphorylódik. Belsőszívódási kísérletekben kimutatható, hogy thiamin, riboflavin, pyridoxin, nicotinsavamid, sőt folsav is, valamint dextrose csökkenti a thiamin felszívódását. Felfogásunk szerint minden phosphorylódó anyag csökkenti egy másik phosphorylódó anyag felszívódását és felhasználódását. Ez lehet a magyarázata a nagy adag tiszta vitamin hatására, vagy egy vitamin hosszantartó adagolásának hatására jelentkező más vitaminhiányra jellemző tüneteknek. Az anaemia perniciosások folsavkezelése közben jelentkező idegrendszeri tünetek is magyarázhatók a B-vitaminok, elsősorban thiamin felszívódásának és felhasználódásának zavarával. (Megjegyzendő, hogy nincsenek adatunk arra, hogy a folsav is phosphorylatio útján, használná fel!)

4. Ugyancsak a phosphorylatio kimerítése útján a B-csoport vitaminjainak nagy adagja csökkenti a dextrose felszívódását a bélből és teóriánk szerint felhasználódását is. Ez magyarázat arra, hogy a B-vitaminok fokozzák insulin hatását, csökkentik a dextrose okozta hyperglykaemiát és javítják cukorbetegségek toleranciáját.

5. A B-csoport vitaminjainak phosphorylódására a mellékvesének nincs befolyása.

6. Hosszantartó thiamin, ill. riboflavin adagolás alatt a phlorrhizin glykosuria mértékében nem találunk változást. A terheléses vércukorgörbe alacsonyabbá válik, a serum anorganikus P-tartalma nem változik. Nem csökken a serum anorganikus P-tartalma nagy adag vitamin parenteralis adása után közvetlenül sem. A phosphorylódás apparátusának kimerülését tehát nem a rendelkezésre álló phosphor elfogyása, hanem inkább a phosphorylase fermentum kimerülése okozza.

IRODALOM: 1. *Magyar I.*: Klin. Wschr. 18. 1157. 1939. – 2. *Green A. A. and Cori C. T.*: J. Biol. Chem. 151. 21. 1943. – 3. *Wilbrand W. und Laszt L.*: Biochem. Zschr. 259. 395. 1933. – 4. *Magyar I.*: Acta Medica Hungarica I. 46. 1948. – 5. *Rusznayk St., Földi M. und Szabó G.*: Experientia 3. 420. 1947. – 6. *Laszt L.*: Schweizerische Med. Wschr. 71, 1416. 1941. – 7. *Magyar I. and Gábor Gy.*: Internat. Zeitschrift für Vitaminforsch. Közlés alatt. – 8. *Magyar I.*: Experientia közlés alatt. – 9. *Richards M. B.*: Brit. Med. J. I. 433. 1945. – 10. *Davidson L. S. P. and Girdwood R. H.*: Lancet I. 360. 1948. – 11. *Magyar I.*: Zschr. f. d. ges. exp. Med. 104. 495. 1938; *Magyar I. and Resofszki P.*: Acta Med. Scand. 131. 193. 1948. – 12. *Verzár F.*: Die Funktion der Nebennierenrinde. Benno Schwabe Basel 1939. – 13. *Magyar I. und Földi M.*: Zeitschrift für Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung. 11. 134. 1948. – 14. *Magyar I. és Gábor Gy.*: Magyar Belorvosi Archivum. 1. 225. 1948. – 15. *Magyar I., Gábor Gy. and Eözlös Z.*: Acta Med. Scan. közlés alatt.

Kommentár

Megilletődve olvassa a kommentátor a *Hetilap* megszárgult lapjairól elébe tárul cikkét annak szerzőnek a tollából, akinek tankönyvből alig egy-két évvel később

szorgosan tanulta a belgyógyászat alapjait. Érdekes és a jelenleg megkövetelt formától merőben eltérő a cikk felépítése. Az alkalmazott módszerek inkább csak említésre kerülnek, más saját cikkekre hivatkozva, semmint a pontos leírásukkal ismerkedhetnének meg. Ma alapvető követelmény, hogy a közleményben foglaltak lehetőségét adjanak az eredmények reprodukálására, akár ismételt, akár a továbbfejlesztést szolgáló vizsgálatoknál. Ehhez hasonlóan az eredményekről is jobbra csak áttekintést kapunk a részletes ismertetés helyett. Az időbeli távolság magyarázza azt is, hogy a hasonló cikkeknel jelenleg már megszokott matematikai-statisztikai analízissel sem találkozunk. Az értékelés beleolvad az eredmények tárgyalásába. A szerző talentumát bizonyítja, hogy mindezek ellenére a következtetések, a tulajdonképpeni mondanivaló nagyon pontosan érzékelhető.

A tiamin felszívódásáról ma már több információnk van. Tudjuk, hogy a fiziológiásnak tekinthető tiaminmennyiség felszívódásánál aktív mechanizmussal számolhatunk, amelyben a nátriumionoknak is szerepük van. A nagyobb koncentrációknál előtérbe kerül a passzív diffúzió, és pedig az alkalmazott dózissal fordított arányban: minél nagyobb a bevitt mennyiség, annál kevesebb a felszívódott rész. A bél nyálkahártyájában ATP felhasználásával szintetizálódik a koenzimatikusan hatékony tiamin-difoszfát (TDP) és -pirofoszfát (TPP). A foszforiláció a májban is folytatódik, sőt az aktív abszorpció alatti foszforiláció még jelenleg is vitatott. A tiamin a továbbiakban túlnyomórészt (80–90%) a vörösvérsejtekben, leginkább TDP formájában és mintegy 10%-ban a plazmában albuminhoz kötődve transzportálódik a szövetekhez. A tiaminfüggő enzimek az α -oxosavak oxidatív dekarboxilációjánál működnek közre, és így főként a szénhidrátok, de az aminosavak és zsírsavak metabolismusában is részt vesznek. Ezért a tiaminszükséglet szoros kapcsolatban van nemcsak a szénhidrátok, hanem az összes energiát szolgáltató tápanyag bevitelével: 4,2 MJ energiafelvételre minimálisan 0,33 mg tiamint számítanak. Érdekesség még, hogy a tiaminmolekula csekély módosulása (etil-tiamin, propiltiamin) csökkenti a tiaminhatást, sőt az új változat a tiamin antagonistája lesz (oxitiamin, piritiamin és a kokcidiosztatikus Amprolium).

Az idült alkoholisták tiaminhiányában a fő szerepet nem az alkohol mint szénhidrát által felhasznált tiamin játssza, hanem a nem kielégítő tápanyagbevitel, a nyálkahártya sérülése miatti rosszabb felszívódás és az acetaldehid okozta zavar a tiamin anyagcseréjében. A szövetek szükségletét, a kötő és tároló kapacitást meghaladó tiaminmennyiség a vizelettel gyorsan kiürül. Azonban a vizelettel csak kevés szabad tiamin, TDP, tiamin-diszulfid választódik ki, a kiválasztás mintegy húszféle metabolit formájában történik, amelyek közül hat vegyület a leggyakoribb, és ezek tartalmaznak ugyan pirimidinyűrűt, de már nem tiamin jellegű molekulák. Mindezek a tények magyarázzák cikkben leírt jelenségeket.

A riboflavin felszívódásánál ugyanazok a mechanizmusok érvényesülnek, mint a tiaminnál. A fehérjekötésből – a táplálékban gyakorlatilag ilyen formában van jelen – az emésztőtraktusban felszabadított riboflavin a fiziológiás tartományban aktívan, nátriumfüggően szívódik fel, míg a nagyobb dózisok diffúzió útján, csök-

kenő mértékben. Már a mucosa sejtjeiben képződik, ugyancsak ATP közbejöttével, riboflavin 5'-foszfát (flavin-mononukleotid, FNM; foszforsavészter) és flavin-adenin-dinukleotid (FAD; adenoindifoszfát-észter). A véráramba főként albuminhoz, részben globulinhoz kötve kerülnek. A vérben a riboflavin 80%-a albuminhoz kötött FAD. A FAD és FMN képzésében a máj, a vesék és a szív elsődleges szerepet játszanak, ezek a szervek különösen gazdagok riboflavinban. A flavoproteinek a kifejezett redoxtulajdonságuk, illetve az oxigénnel való direkt reagálóképességük miatt kulcsszerepet játszanak az anyagcserében. A flavinenzimek mediátor szerepet töltenek be a szénhidrátok, a zsírsavak, az aminosavak és a purinok anyagcseréjében azért, hogy a specifikus dehidrogenáz szubsztrátokról hidrogént visznek át a légzési lánc vég-oxidációjához. A riboflavin-szükséglet kapcsolatban van az energiabevitellel, illetve a fehérjék felvételével, de a gyakorlatban az energiát tekintik vonatkoztatási alapként: 4,2 MJ energiabevitelre 0,6 mg riboflavint számíthatunk, de legalább napi 1,2 mg-ot.

A vesék kiválasztják a riboflavint és a FMN-t is, de az utóbbi a hólyagban defoszforilálódik. A szájon át nagy dózisban bevitt riboflavin szinte teljes egészében kiürül, zömmel az első két órában, amit a vizelet narancssárgává válása is jelez. Az elszíneződés a riboflavinos készítményt kapott csecsemők pelenkáján is megfigyelhető. A riboflavin renális clearance-e 270–310 ml/min., dózisfüggő és túllépi a glomerularis filtrációt, ami az aktív tubularis szekréciót bizonyítja. Embernél a peroralisan adott riboflavinnak kevesebb mint 1%-a jelenik meg az epében és kérdésessé teszi, hogy van-e enterohepaticus cirkuláció. A béltartalomban lévő riboflavint a bélbaktériumok lebontják és ezek a degradációs termékek megtalálhatók a székletben. Patkányokban a riboflavin jelentős része kerül az epébe. A mennyiség dózisfüggő. Ezért a patkányokon a riboflavin kiürülése a vizelettel nem modellezhető.

A folát felszívódása pH-tól függő folyamat. Mivel kizárólag a monoglutamát-forma abszorbeálható, a poliglutamát-vegyületeket le kell bontani. Ezt a feladatot a mucosa kefeszegélyében és/vagy a bélnedvben található konjugáz (γ -glutamilkarboxipeptidáz) enzim végzi el. Embernél a folát felszívódása rendkívül hatékony és a táplálék folátja csaknem kvantitatívan megjelenik a májban, ahonnan metabolizálás után közel teljes egészében kiválasztódik az epével. Sem itt, sem a további metabolikus folyamataiban nincs foszforiláció. A folát igen élénk enterohepaticus körforgásban vesz részt. Az epében a folát koncentrációja a széruménak tízszerese. Az újra felszívódott folát fehérjéhez kötve jut tovább a perifériára. A közleményben említett, a folsavterápia idegrendszeri szövődésének tekintett elváltozások inkább annak tudhatók be, hogy a folát elfedi az egyidejűleg jelen lévő kobalaminhiányt és ez csak ezeknél a súlyos tüneteknél derül ki. Azonban ez 1949-ben még nem volt ismert, hiszen az utolsóként felismert kobalamint csak 1948-ban izolálta csaknem egyidőben az Egyesült Államokban E. L. Rickes és Angliában E. L. Smith, R. West már ugyanebben az évben a Rickestől kapott anyagot anaemia perniciosa betegre alkalmazta, és drámai javulást ért el. A hatásmechanizmus és a kölcsönhatások tisztázása azonban csak az erre következő évek, sőt év-

tizedek kutatásai során valósult meg. Ma már tudjuk, hogy az akkori Castle-féle extrinsic faktor azonos a kobalaminnal, az intrinsic faktor viszont egy, a gyomorban termelődő kobalamin transzportfehérje.

Ha a közlemény egyes részeit túl is haladta az idő, a benne foglaltak nagyon tanulságosak a ma kutatója számára is: mindig keresni kell a jelenségek objektív magyarázatát és leginkább kísérletes úton kell megközelíteni a lényegét. Maradandó és a gyakorlat számára alapelvként szolgáló megállapítás a vitaminok kölcsönhatására vonatkozó tétel, amely kiterjeszthető a tápanyagok összességére is: bármely tápanyag túlzott bevitele

felborít(hat)ja az egyensúlyi helyzetet és más tápanyagok relatív hiányát okozhatja. A fiziológiai határok között sokszorosan fontosabb a tápanyagok kiegyensúlyozott aránya, mint abszolút mennyiségük.

IRODALOM: Ball, G. F. M.: Bioavailability and analysis of vitamin in foods. Chapman & Hall, London, etc. 1998. – Biesalski, H. K., Schrezenmier, J., Weber, P. et al. (szerk.): Vitamine. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997. – Machlin, L. J. (szerk.): Handbook of vitamins. Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1984.

Bíró György dr.

Egyéni szakorvostovábbképzés Németországban minden szakterületen

EUROMED CONSULT 1537 Budapest, Pf.: 453/211. Telefon/fax: (1) 333-4003, 06 (30) 982-7647



Alapítson BodyMed-egészségcentrumot

A BodyMed AG 1994 óta működik az egészségmegőrzés, egészséges életmód és táplálkozási tanácsadás területén. A BodyMed Táplálkozási Konceptió (BME) programját orvosok fejlesztették ki orvosoknak, és három fő területet foglal magában: táplálkozási tanácsadás, orthomolekuláris terápia és a rendszeres orvosi ellenőrzés melletti fogyókúra program. Az utóbbi célja a kontrollált, egészséges testsúlycsökkentés, amelynek eredményeként a páciens eléri a számára ideális testsúlyt.

Németországban már 102 egészségközpont kínálja e szolgáltatásokat. A rendszerhez csatlakozó orvosok segítségével létrehozzák a praxisukkal párhuzamosan, annak kiegészítéseként működő egészségcentrumot. A BodyMed rendelkezésre bocsátja marketingszolgáltatásait, a teljes BodyMed Táplálkozási Konceptiót (BME), az orvos és személyzetének rendszeres szakmai továbbképzését, valamint a BodyMed termékek és szolgáltatások értékesítési jogát. A cég orvosi folyamatosan fejlesztik és bővítik a szolgáltatásokat. Igyekeznek a legújabb tudományos felismeréseket a leggyorsabban és leghatékonyabban átültetni a hétköznapi orvosi gyakorlatba. Ajánlatunk a saját praxissal rendelkező orvosoknak kínál szakmai és üzleti megoldást.

A BodyMed AG a közeljövőben Magyarországon is elérhetővé kívánja tenni szolgáltatásait. Ennek megvalósításához keres partnereket.

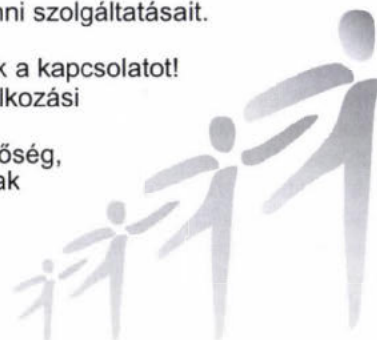
Amennyiben programunk felkeltette érdeklődését, kérjük, vegye fel velünk a kapcsolatot! Szívesen válaszolunk kérdéseire, bemutatjuk a részletes BodyMed Táplálkozási Konceptiót.

Személyes találkozásra december 5. és 7. között Budapesten nyílik lehetőség, az ITD-Hungary által rendezett magyar-német üzletemberek találkozójának keretében.

BodyMed AG
Am Tannenwald 6.
66459 KIRKEL
Németország

Tel.: 0049/6849-6002-55
Fax: 0049/6849-6002-56
e-mail: Zentrale@bodymed.de
honlap: www.bodymed.de

Magyar nyelvű tájékoztatás:
Varga Zoltán
Tel.: 0049/6849-6002-52
e-mail: Z.Varga@bodymed.de



BETEGTÁJÉKOZTATÁS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Tisztelt Kollégák!

A DOTE Magatartástudományi Intézete az ETT 171/98. sz. pályázati támogatásával kutatást végez a **BETEGEK JOGAINAK** az 1997. évi CLIV. egészségügyi törvény általi előírásai és a betegellátási gyakorlatban való érvényesülése közti különbségekről, különös tekintettel a **BETEGTÁJÉKOZTATÁS**-ra. Mellékelt kérdőívünkkel a hazai orvostársadalom, illetve az egészségügyben dolgozó valamennyi szakember véleményét, elvárásait és javaslatait szeretnénk megismerni a hazai betegtájékoztatással kapcsolatban. A lakossággal való kommunikáció céljából is kifejlesztettünk ugyanezen témában egy kérdőívet, amelynek közzétételére a Magyar Vöröskereszt Családi Lapja vállalkozott. A **betegtájékoztatás professzionális és lakossági minősítését** feldolgozó közleményünket ez év decemberében kívánjuk megjelentetni, amely visszajelzésül is szolgál a kérdőíves felmérésben való résztvevőknek. A vizsgálatban való önkéntes és anonim részvételükre tisztelettel számítunk. Kérjük a kollégákat a kérdőív kitöltésére, és az alábbi levelezési címre való eljuttatására **1999. december 15-ig!**

DOTÉ Magatartástudományi Intézet „Betegtájékoztatás”

4012 Debrecen, Pf. 45.

Amennyiben szívesen részt venne személyesen is egy felmérést kiértékelő *szakértői tanácskozáson* (helye: DOTE, ideje: 2000. január), kérjük a név és az értékesítési cím megadását egy *külön lapon*, a kérdőív anonimitásának következetes érvényesítése érdekében! A lakossági és a professzionális kérdőív egyaránt egy minimális (értelemszerű) átalakítással az *egészségügyi minőségbiztosításban* is alkalmazható, amelyhez a DOTE Magatartástudományi Intézete ezúton járul hozzá. Szíves együttműködésüket előre is köszönjük.

ORVOSI ÉS EGÉSZSÉGÜGYI VÉLEMÉNYEK A BETEGTÁJÉKOZTATÁSRÓL az érvényes betegjogi előírások tükrében

KÉRDŐÍV

Válaszainak megadásához, kérjük, X-eljen a megfelelő helyen!

Befolyásolja-e Önt a betegtájékoztatásban

		Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
A beteg	egészségügyi ismeretszintje					
	egészségmagatartása					
Az orvosi	felelősség					
	helyzetfelismerő készség					
	tudás					
	empátia					

Fokozható-e a betegtájékoztatás javításával

		Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
A beteg	biztonságérzete					
	autonóm döntési képessége					
	együttműködési készsége					
	önmenedzselő képessége					
	jogérvényesítő képessége					

Fokozza-e a beteg szorongását és félelmeit, ha megismeri

		Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
	A gyógyítás korlátait					
	A tudományos kételyeket, ellentmondásokat					
	A kockázatokat, szövődményeket, mellékhatásokat					

Fokozza-e a beteg bizalmát

		Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
	Az elhallgatás					
	A probléma bagatelizálása					
	A tervezett beavatkozás előnyeinek kiemelése					
	A kezelés utáni prognózis túlzó optimizmusa					

Fokozza-e az orvos tekintélyét

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
A „mindentudó” orvosi beállítódás					
Az „atyai” gondoskodó magatartás					
A várttól rosszabb eredmény elkendőzése					
A rossz hír közlésétől való tartózkodás					
A kínos magyarázkodás elkerülése					

Meggyőződik-e Ön arról, hogy a beteg

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
Mennyit jegyzett meg az átadott információból					
Megértette-e az információ tartalmát					
Kapott-e máshonnan ellentmondó információkat					
Elvégezte-e a döntéshez szükséges mérlegelést					
Igényel-e további információkat					

Korlátozzák-e Önt a betegtájékoztatásban az alábbiak:

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
A betegforgalom/időhiány					
A bizalmas/intim körülmények hiánya					
Kommunikációs nehézség/zavar					
A teammunkával összefüggő ellentmondásos információk					
A beteg tévHITE					
A beteg sacralis beállítódása					
A beteg érdektelensége, passzivitása					
A beteg bizalmatlan, számonkérő vagy ellenséges magatartása					

Segítik-e Önt a betegtájékoztatásban az alábbiak:

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
Írásos betegtájékoztató anyagok					
Audiovizuális betegtájékoztató anyagok					
Gyógyszer-tájékoztatók					
Ábrák, makettek, egyéb demonstrációs eszközök					
Kiadvány az orvosi és intézményi referenciákról					

Szükségesnek tartja-e a betegtájékoztatás hatékonyságának fokozásában az alábbiakat:

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
Az információ minőségének fejlesztése					
Egyéni/csoportos/instrumentális formák bővítése					
Betegtájékoztatás fejlesztésével foglalkozó team működése					
Tartalmi, formai, terjedelmi, szakmai konszenzus					
Betegek bevonása a betegtájékoztatás fejlesztésébe					
Orvosok betegtájékoztatói/kommunikációs továbbképzése					
Betegtájékoztató anyagok hozzáférhetőségének javítása					

Korlátozza-e az Ön szakmai autonómiájának érvényesülését

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
A tájékozott beleegyezés joga					
A tájékoztatásról való lemondás joga					
A tájékozott visszautasítás joga					
A bármikori visszavonás joga					

Csökkenti-e az Ön orvosi tekintélyét

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
A tájékoztatáshoz való jog következetes érvényesítése					
A beteget megillető kérdés jogja					
Az általános beleegyezés helyett a beavatkozások egyenkénti beleegyezésének joga					
Az orvos személyes referenciáiról való tájékoztatási kötelezettség					
A beteg felhatalmazásainak betartása					

Biztosítani tudja-e Ön a betegek számára

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
Az adatok titkosságát					
A dokumentumokhoz való hozzáférést					
Összefoglaló vagy kivonat írásos vélemény adását a beteg kérésére					

Biztosítani tudja-e Ön, illetve az intézménye a betegek számára

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
A betegjogi deklaráció hozzáférhetőségét					
A panasztétel lehetőségét, a panasz kivizsgálását					
Betegjogi képviselő alkalmazását					
Betegjogi képviselővel való hozzáférést					

Érvényt tud-e szerezni Ön, illetve az intézménye a betegek számára

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
Az emberi méltósághoz való jog érvényesülésének					
Az ellátás (szakmai, minőségi) megfelelőségének					
Továbbbírányítás esetén a szabad orvos-, ill. intézményválasztás jogának					
A várólistára helyezés nyilvánosságának és esélyegyenlőségének					

Tapasztalta-e Ön az utóbbi egy év alatt, hogy az új egészségügyi törvény által

	Teljes mértékben	Nagy mértékben	Közepes mértékben	Kis mértékben	Egyáltalán nem
Javult a betegek együttműködési készsége					
Csökkent a betegek kiszolgáltatottsága					
Javult a beteg tájékoztatás					
Javult a betegek jogtudatos magatartása					
Fokozódott az egészségügy feletti társadalmi kontroll					

Ha a betegjogok törvényi szabályozásával vagy érvényesülésével kapcsolatban kritikája, javaslata, illetve elvárása van, megfogalmazná röviden?

.....

.....

.....

Foglalkozása

- orvos
- gyógyszerész
- nővér, asszisztens
- egyéb eü. szakember.....

Munkaterülete

- fekvőbeteg intézmény
- járóbeteg szakrendelő
- háziorvosi körzet
- egyéb

Hány éve dolgozik az egészségügyben?

Munkaviszonya

- vállalkozó
- alkalmazott
- mindkettő

Működési területe

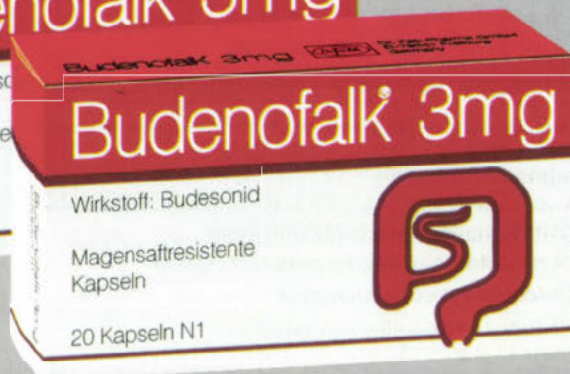
- főváros
- megye

Neme

- nő
- férfi

Budenofalk® 3mg

budesonide hatóanyag



- helyi hatású glükokortikoszteroid
- gyulladássos bélbetegségek kezelésére
- Eü. rendelkezés alapján 90%-os TB támogatással rendelhető gastroenterológus szakorvos által ill. javaslatára

Salofalk®



Medical Consulting Ltd.
Dr. Falk Pharma Képviselet



Nem véletlen, hogy egyre többen alkalmazzák Magyarországon is

1. mert a SALOFALK tiszta hatóanyagot tartalmaz ezért: magas hatásfokú, jól tolerálható
 2. mert a SALOFALK közvetlenül a terminális ileumban fejt ki hatását
 3. mert a SALOFALK minden olyan formában kapható, amely a legtöbb betegségtípus kezelésében a legmegfelelőbb megoldást biztosítja
- tableta: 250 mg x 100 db, 500 mg x 100 db
 - kúp: 250 mg x 30 db, 500 mg x 30 db
 - klizma: 4 g x 60 ml x 7 db

Már nemcsak 250 mg-os, hanem 500 mg-os változatban is regisztrált és elérhető Magyarországon.

KRÓNIKUS GYULLADÁSOS
BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSÉRE

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8.
Telefon: 457-7660 • Fax: 457-7661

Szív- és keringési betegségek

Coronariastent-implantáció és a thrombocyt glikoprotein IIb/IIIa receptorblokkád egymást kiegészítő klinikai előnyei. Lincoff, A. M., Califf, R. M., Moliterno, D. J. és mtsai (Department of Cardiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 319.

A thrombocyt glikoprotein IIb/IIIa receptor blokkolása a monoklonális antitestfragmentum abciximab alkalmazásával csökkenti a percutan coronaria-revascularisatióknál fellépő akut ischaemiás szövődményeket, a stentimplantáció pedig a restenosiszt. A szerzők a stentimplantáció és az abciximab együttes alkalmazásának hosszú távú, 6 hónapos hatékonyságát vizsgálták. Az azonos betegcsoporton nyert rövid távú, 30 napos eredményeket 1998-ban a *Lancet*-ben közzölték (EPIDENT trial).

2399 beteget randomizáltak stent-implantáció és placebo, stentimplantáció és abciximab, ballonangioplasztika és abciximab kezelésre. Elemezték az összetett végpont (halál vagy szívizominfarktus) és az ismételt revascularisatio gyakoriságát az összes vizsgált betegen, valamint összehasonlították a végpontokat a diabetesek (20%) és a nem cukorbeteg csoportjában.

646 betegnél végeztek ismételt koronarográfiát a randomizációt követő 3 és 6 hónap között a koszorúér-átmérő-növekedés tartósságának megítélésére. A halál, illetve szívizominfarktus gyakorisága 11,4% volt a stent plusz placebo, 5,6% a stent plusz abciximab ($p < 0,001$) és 7,8% az angioplasztika plusz abciximab csoportokban ($p = 0,01$ stent + placebo). Az ismételt revascularisatio 10,8% volt a stent plusz placebo, 8,7% a stent plusz abciximab és 15,4% az angioplasztika plusz abciximab kezelés mellett. Szignifikánsan alacsonyabb volt az ismételt revascularisatio az abciximab alkalmazásával a stentimplantáltak, mint az angioplasztikával kezelték között ($p < 0,001$). Az érátmérőben elért nyereség szignifikánsan jobb volt a stentimplantáltak csoport-

jában, mint az angioplasztikával kezeltéken. A legnagyobb nyereséggel a stent és abciximab együttes alkalmazása járt. A diabetesek és nem cukorbeteg a vizsgált végpontok közül szignifikánsan különböztek az ismételt revascularisatio gyakoriságában (16,6% versus 9%) kivéve a stent plusz abciximab csoportot, akikben az ismételt revascularisatio 8,1%, illetve 8,8% volt cukorbetegséggel, illetve anélkül.

A koszorúér-átmérő növekedésben elért nyereség a diabetesben szenvedőkön csak a stent plusz abciximab kezeltéken volt azonos a nem cukorbetegekkel, a másik két csoportban az eredmény kedvezőtlenebb. A szerzők következtetése, hogy a stentimplantáció és abciximab együttes alkalmazása biztonságos és hatékony a percutan coronaria-revascularisatio hosszú távú klinikai eredményességének javításában.

György Margit dr.

Van ennek a betegnek aortaregurgitációja? A racionális klinikai vizsgálat. Choudhry, N. K., Etchells, E. E. (University Health Network, 200 Elizabeth St., eng-248, Toronto, Ontario, Kanada, M5G 2C4): *JAMA*, 1999, 281, 2231-2238.

A szerzők egy 59 éves asszony esetét ismertetik bevezetőben, akinél májcirrhosis miatt oesophagus varix szkleroterápiáját tervezték. Az első vizsgálóorvos, aki 70 Hgmm-es pulzusnyomást mért ennek alapján felvette az aortainsufficiencia (AI) lehetőségét, ami a szkleroterápia szempontjából, az endocarditis-profilaxis miatt lett volna döntő. Fizikális vizsgálatnál késő diasztolés zörejt hallott a bal parasternalis III-IV. bordaközben. Ezek alapján úgy ítélte meg, hogy a betegnek nincs jelentős AI-je és így profilaxis nem szükséges. A nagy pulzusamplitúdót a cirrhosis perifériás hemodinamikai következményének tartotta és echokardiográfiás vizsgálat elvégzését indikálta.

A következőkben a szerzők részletesen ismertetik a fizikális vizsgálat fontosságát, a diasztolés zörejek

anatómiai és fiziológiai eredetét, a szív hallgatási leleteit, az alkalmazható manővereket, az AI perifériás hemodinamikai jeleit és a hallgatási leletek értékelhetőségében jelentkező eltéréseket, amennyiben azokat orvostanhallgatók, rezidensek, belgyógyászok vagy kardiológusok végzik.

Miért fontos a fizikális vizsgálat AI értékelése szempontjából?

Az AI potenciálisan súlyos cardialis eltérés, a betegek szoros klinikai megfigyelést igényelnek a sebészi beavatkozás optimális idejének eldöntéséhez.

Tünetmentes súlyos AI esetén a vasodilatator-kezelés kedvező lehet. Endocarditis-profilaxis különböző beavatkozások esetén szükséges. Noninvasív kardiológiai vizsgálatok, így echokardiográfia elvégzésére az utóbbi években egyre nagyobb számban kerül sor. Átlagpopulációban évente kb. 2%-nál végzik el, azonban egy alapos fizikális vizsgálat nélkül is zárhatja az AI-t.

A diasztolés zörejek anatómiai és fiziológiai eredete: Az AI legfontosabb jele a diasztolés zörejt, ami a struktúrális cardialis rendellenességek vagy a magas flow patológiás állapotának fontos jellemzője. A zörejt keletkezésének okai multifaktoriálisak, így a turbulens áramlás, a vérviszkózitás, a blood flow sebessége, turbulenciája, a távolság a vibráció és a hallgató között, a vibráció keletkezése és a fonendoszkóp által bezárt szög, továbbá a vizsgáló gyakorlottsága mind befolyásolják. Környezeti tényezők, így a külső zajok, a páciens részéről dyspnoe, tachycardia ismételt vizsgálatot igényelnek.

Szívhallgatás: A diasztolés tartama: ao. és pulm. bill. zárásától (S2-második szívhang), a mitr. és tricusp. bill. zárásáig (S1-első szívhang).

Szokásos eljárás a diasztolés felismerésére a hallgatás alatt az art. carotis pulzus tapintása. Az S1 = az art. carotis pulzussal szinkron, míg az S2 ezt követi. A diasztolés zörejt a szívhangnál hosszabb időtartamú. A vizsgálónak meg kell határozni a zörejt erejét, punctummaximumát és elhelyezkedését, időtartamát, kisugárzási helyeit.

A Levine fokozati rendszert a szisztolés zörejekre fejlesztették ki, de keves módosítással a diasztolés zörejekre is használható. Egyes fokozat – aus-

cultatio megkezdése után néhány másodperccel hallható. Kettes fokozat – közvetlenül auscultatio után hallható, de lágyabb, mint a hármás. Négyes fokozatú zörejek együtt járnak a thrillnek nevezett precordialis, tapintható vibrációval. Az ötös, és hatos fokozatúak akkor is hallhatók, ha a fonendoszkópnak csak az egyik vége, illetve a hatosnál egyik vége sem érinti a mellkasfalat.

Az AI tipikus zöreje, kora diasztolés decrescendo, fúvó jellegű, ülő testhelyzetben és előrehajlásnál fokozódó zöreje. A legtöbb esetben magas csúcsú, a bal III–IV. parasternalis bordaközben hallható, légzésszünetben, exspirium után. Az AI esetén jelentkező szisztolés zöreje a patológiás vér-volumen nem stenotizált vagy bicuspidalis aortabillentyűn keresztül történő áramlásából ered. Ilyenkor egy korai csúcs, majd crescendo-decrescendo szisztolés zöreje hallható, legjobban a jobb II. bordaközben.

A továbbiakban szerzők részletesen ismertetik a Flint-zörejt, ami akkor keletkezik, amikor a regurgitáló vér jete a bal endocardiumot eléri. Ez egy alacsony csúcsú, késő diasztolés zöreje és a legjobban bal oldalfekvésben hallható. Kitérnek a Flint-zöreje és a mitralis stenosis zorejének differenciáldiagnosztikus nehézségeire. Részletezik továbbá a pulmonalis hypertenzióban hallható jobb oldali Flint-zörejt.

A mitralis stenosis diasztolés zoreje differenciálási lehetőségeinek részletezése után sorra veszik az AI jól ismert perifériás hemodinamikai jeleit, így a Musset-jelet, Hill-jelet, a Duroziez-féle femoralis zörejt, a Corrigen-féle peckelő pulzust és a kevésbé használt Mayne-jelet, amikor a diasztolés nyomás 15 Hgmm-rel csökken a karok fej fölé emelésekor, összehasonlítva azzal, amikor a karok a szív magasságában vannak. Quincke kapilláris pulzációja és Müller pulzáló uvulája, Rosenbach májpulzációja még nem egyértelműen tisztázottak.

Vizsgálati módszerek: Az AI szempontjából a Doppler-echót és a szívkatéterezést tekintették elfogadható diagnosztikus állandóknak. Összehasonlították orvostanhallgatók, rezidensek, belgyógyászok és kardiológusok vizsgálati találati arányát. Az AI diasztolés zoreje alapján rezidenseknél 20, belgyógyászoknál 46%-os volt a korrekt, páciensszimulátoro-

kon végzett vizsgálatok eredménye. Tipikus zöreje esetén kardiológusoknak, akik nagyobb rutinnal rendelkeztek szignifikánsan nagyobb volt a találati aránya.

Mikor vizsgáljuk az AI-t? – teszik fel végül szerzők a kérdést. Főleg időseknél gyakori a fel nem ismert AI előfordulása. Finn szerzők tünetmenteseknél 13%-ban találták meg a zörejt. Elsősorban akkor kell keresni, ha komoly cardialis eltérés okát kutatjuk, továbbá szisztémás betegségek, ankylosis, spondylitis, perifériás hemodinamikai tünetek esetén.

Bajkó Éva dr.

Az ösztrogén cardiovascularis rendszerre gyakorolt védőhatásai. Mendelsohn, M. E., Karas, R. H. (Molecular Cardiology Research Institute, Tufts University School of Medicine, New England Medical Center, 750 Washington St., No. 80, Boston, MA 02111, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1801–1811.

A szerzők abból indultak ki, hogy a cardiovascularis betegségek előfordulása férfiaknál és nőknél szignifikánsan eltérő, részben a rizikófaktorok és hormonok miatt. A premenopausában ritkábban előforduló atheroscleroticus betegségek gyakoribbak postmenopausában, ugyanakkor ösztrogénterápia alkalmazása esetén a premenopausalis szintre csökkenthetők. Eddig ezen védőhatásukat a hormonoknak a szérumlipidek koncentrációjára gyakorolt kedvező hatásával magyarázták, bár ez csak az esetek kb. 1/3-ára vezethető vissza. Vizsgálatokkal bizonyították, hogy az érrendszer, hasonlóan a reproduktív szövetekhez, csontokhoz, májhoz, agyhoz, fontos célszerve az ösztrogénhatásnak. Az ösztrogén fokozza a vasodilatációt, gátolja a vérnyomásnak a sérülésre, atherosclerosis kifejlődésére kialakuló válaszát. A vasodilatatio a hormon adása után 5–20 perc múlva alakul ki, ez „nem génszerű” hatás, míg a vascularis protektív hatást, amely órákkal, napokkal a szer alkalmazását követően jelentkezik és a vascularis szöveti génextenzíciótól függ, „génszerű”-nek nevezik. A szerzők az ösztrogén vasoprotektív hatásmechanizmusát és ennek klinikai jelentőségét ismertetik.

Kétféle ösztrogénreceptor van: az alfa és a béta. Mindkettő a szteroid hormonreceptorok családjának tagja. Ösztrogénkötéssel ennek hiányában pedig növekedési faktorokkal aktiválható. Ezen utóbbi mechanizmus látható, ha a növekedési faktor koncentrációja magas, vagy amikor a szérumösztrogén-koncentráció alacsony, például férfiaknál és postmenopausában lévő nőknél. Az érfalban az endothel- és a simaizomsejtek az ösztrogént nagy affinitással kötik.

Alfa-receptorok férfiaknál és nőknél az érfal mindkét sejtjében előfordulnak, hasonlóan a myocardiumban. Béta-receptorok állatkísérletekben többféle szövetben voltak fellelhetők, így prostatában, uterusban, ovariumban, testisben, húgyhólyagban, tüdőben és agyban. Funkcionális ösztrogén béta-receptorok a myosinsejtekben a NO szintézisét szabályozzák.

Ösztrogének és antiösztrogének: Az USA-ban elterjedt postmenopausában lévő nők ösztrogénkezelése. Nem tisztázott, hogy melyik ösztrogénkomponens védő hatású. Emellett más szerek is aktiválhatják a vascularis ösztrogénreceptorokat. Például a tamoxifen – amelyet mamma tumor esetén alkalmaznak – bizonyos szövetekben, így az uterusban, ösztrogén-agonista hatású, míg ugyan ezen szer a mammában antagonistát hatást fejt ki. Egy másik szelektív ösztrogénreceptor-modulátor a raloxifen, amelyet osteoporosis kezelésénél alkalmaznak.

Jelentősége van az ösztrogénreceptor fehérjekötésében. A koaktív fehérjék legalább két úton fejtik ki hatásukat. A különböző ösztrogénreceptorkötő fehérjetípusok megismerése, illetve mennyiségük hozzájárulhat annak a különbségnek a megértéséhez, hogy a vascularis és non-vascularis sejtekben miért különböző az ösztrogénhatás.

Az ösztrogén szisztémás hatásai: megváltoztatja a szérumlipid koncentrációját, koagulációját, a fibrinolitikus rendszereket és más vasoaktív molekulák termelését, a NO-ét és prosztaglandinokét. A szerzők részletesen ismertetik ezen hatásokat, továbbá az érfal sejtjeire, szöveteire kifejett direkt hatásokat, az antioxidáns hatásokat, illetve a gyors, nem gényjellegűeket. Külön kitérnek az ioncsatornák – kiemelve a Na- K-, Ca-ionok

- a simaizom nyugalmi és contractilis állapotában a membrán elektromos potenciáljára kifejett hatásokat.

Ezután részletezik az érrendszerre kifejett hosszabb távú hatásokat, a vascularis tónust szabályozó gének, a prostacyclin és NO szintézisének összefüggéseit. Itt elsősorban az alfa-ösztrogén-receptornak tulajdonítanak fontos szerepet az endothel NO szintézisében. Ösztrogén hatására *in vivo* és *in vitro* meggyorsult endothelsejt-növekedést láttak, ugyanakkor az endothelsejt osztódásának gátlását.

Következtetések: Az ösztrogének rövid és hosszú távú hatással is bírnak az érfaire. Ezek közül a gyors hatásokat közvetítő mechanizmusok még nem tisztáztak teljesen. Friss adatok szerint, az endothelialis NO-ra, így a ciklikus guanosin-monophosphat emelkedésére az érfaiban lévő simaizmok relaxálódnak. A hosszú távú hatásoknál az érfalfejték géneinek és fehérjefüggő változásainak, alfa-, béta- vagy mindkét receptor függő hatása a döntő. Összességében, az ösztrogén direkt hatásai az érrendszerre elősegítik a vasodilatációt és gátolják az atherosclerosis kialakulását, progresszióját. Kérdés, hogy szelektíve mely ösztrogének hatása ez? Az ösztrogén közvetlen myocardialis hatásait, a cardiovascularis betegségek primer és szekunder prevencióját tekintve még sok nyitott kérdés van. Ezen problémák megoldásával egy specifikusabb hormonterápia kifejlesztésére nyílik mód.

Bajkó Éva dr.

Diabetológia

Inzulinnal kezelt 2. típusú diabeteseseknek nagyobb a kockázatuk ulcusos lábra? Ezio, F. és mtsai (Dept. of Int. Med., Policlin. Multimedia, Via Milanese 300, 20099 Sesto S. Giovanni, Milano, Italy): *Diab. Care*, 1999, 22, 1379-1380.

A milánói szerzőknek feltűnt, hogy inzulinnal és tablettával kezelt diabetesesek között csaknem egyenlő arányban fordult elő az ulcusos láb a háromesztendős észlelési idő során. Utánanéztek, hogy ennek mi lehet az oka. 12, inzulinnal kezelt és ugyanennyi tablettával kezelt diabeteses

betegüket és ezek sorsát elemezték igen részletesen. A klinikai jellemzőket illetően a nem, az életkor, a diabetes tartama és a BMI nem mutatott jelentősebb különbséget. Egyik betegnek sem volt az észlelés kezdetekor, sem a kórelőzményben ulcusos láb megbetegedése. A két csoport betegeiben nyomon követték a retinopathia, a 24 órás albuminürítést, a szérumkreatinin szintjének változását, ellenőrizték a lipidek viselkedését, az arteriális hipertensio előfordulását, a szérumfibrinogén szintjét, a dohányzási szokásokat, coronariamegbetegedés esetleges jeleit, az éhomi és postprandialis C-peptidszintet, a neuropathia jeleit - beleértve az autonóm neuropathiát is - továbbá a tibialis vérnyomást, a transcutan oxigéntenziót a lábháton, valamint a tibialis és a lábháti pulzációt. Ezeket a mért értékeket hasonlították össze.

Az eredmények azt mutatták, hogy az inzulinnal kezelt fibrinogénszintje szignifikánsan magasabb volt, mint a tablettával kezeltké, az arteriális hipertensio is gyakoribb volt az inzulinozottak csoportjában. Szignifikánsnak bizonyult az alsó végtag keringésére utaló boka-brachialis index, valamint a tibialis vérnyomás viselkedése (a boka-brachialis index 0,88 vs. 1,08, a tibialis nyomás 150 ± 30 vs. 170 ± 22 Hgmm).

Úgy tűnik tehát, hogy az inzulinnal kezelt szignifikánsan rosszabb helyzetben vannak az atheroscleroticus kockázatokat illetően, mint a tablettával kezelték. Ez adhat magyarázatot arra, miért gyakoribbak a lábon kialakuló ulcusok inzulinnal kezelt 2. típusú diabeteseseken.

Iványi János dr.

Muszlim imádkozói lábtartás: a diabetes súlyos szövődményének lehetséges oka. Kaufman, B. M., Hurst, N. (Dept. of Geriat. Med., Central Middlesex Hosp., London NW10 7NS, United Kingdom): *Pract. Diab. Int.*, 1999, 16, 157-185.

A cím eredetileg csak „prayer foot”-ot említ, de ez olyan muszlimokra vonatkozik, akik vallásuk előírása szerint naponta ötször imádkoznak. Az ülő helyzetben történő lábtartás miatt a lábháton bőrkeményedés, callus alakulhat ki. Ez legtöbbször ár-

talmatlan jelenség, eltávolítására ritkán kerül sor. Megelőzése az imádkozó egyenes testtartásával és a lábak váltogatásával érhető el. Ha az illető muszlim diabeteses, a lábtartásból adódó callus inficiálódhat és súlyos szövődményhez vezethet.

A szerzők esetében egy 63 éves bengáli muszlim férfiról van szó, akinek 2. típusú diabetesese 17 éve ismeretes és utolsó beállítása során metformint rendeltek számára. Gyermeke is diabeteses. Diabetesese ellenőrzése során felhívták a figyelmet a rendszeres otthoni vér- és vizeletcukor-ellenőrzésre is. Amikor egyszer ilyen ellenőrzésre került, mindkét lábfeje égő érzéséről számolt be, alkohol- és dohányfogyasztást rákérdezésre sem említett. Vizsgálatakor a perifériás inreflexek hiányát találták, sarkain felszínes repedések voltak. Vércukra ekkor 16,4 mmol/l-es volt, tanácsokkal, pontos utasításokkal engedték el, utóbbi a gyakoribb ellenőrzéseken való részvételt is magában foglalta. Ennek ellenére csak 11 hónappal később jelentkezett a bal lábfejen 8 napja tartó fájdalmas gennyes elváltozás miatt. Vércukra ekkor 17 mmol/l-es volt, a fvs.-szám 10300. A diagnózis lábháti abscessus volt mélyebbre terjedő osteomyelitis vagy tuberculosis gyanújával. A radiológiai vizsgálat nem szólt az utóbbi feltételezések mellett, bakteriológiai vizsgálat, sebészi feltárás következett. A bakteriológiai lelet negatív volta ellenére előbb intravénásan, majd szájon át kapott cefuroximot és metronidazolot, előbbi a folyamat megnyugvása során cephradina váltották. Inzulindagját előbb a monitorozásnak megfelelően változtatták, majd humán Mixtardra állították, ezzel 10-13 mmol/l-es vércukorértéket biztosítottak. A sebészi kitakarítás során két kisebb fekélyt is találtak, a kezelés során ezek lassan gyógyuló tendenciát mutattak. Öt nap múlva újabb recidíva következett, ekkor már Staphylococcus is sikerült kimutatni a gennyből. Szerencsére osteomyelitis ekkor sem alakult ki és végül a folyamat megnyugodott antibiotikumváltás után. A callus területén képződött fekély is meggyógyult, majd újabb kisebb recidívák következtek a beteg nem megfelelő hozzáállása miatt, s így 6 hónapba telt, mire a folyamat fibrosus hegmaradvánnyal teljesen rendeződött.

Az esetismertetés azért is érdekes, mert a diabetesével nem nagyon tördődő muszlim betegnek egyidejűleg már diabeteses neuropathiája is volt, ami kedvezett a „speciális” lábtartás következtében kialakult callusképződésnek, majd a callus befertőződé- sének.

Iványi János dr.

A csökkent inzulin stimulálta izom glikogénszintézis oka 2. típusú diabetesben a rosszabb glükóztranszport. Cline, G. W. és mtsai (Shulman G. I. = Howard Hughes Med. Instit., Yale Univ. School of Med., Boyer Center for Molecular Med., Dept. of Internal Med., P. O. Box 9812, New Haven, CT 06536-8012, USA): N. Engl. J. Med., 1999, 341, 240-246.

Az inzulinrezisztencia olyannyira jellemző a 2. típusú diabetesre, hogy egyesek szerint ez a diabetes kifejlődésének egyik legmegbízhatóbb előjelezője. Kialakulása a 2. típusú diabetesben több okra vezethető vissza (az izomzat glikogénszintézisének inzulin által csökkentett stimulációja, defektus a glikogénszintézis-, hexokináz- és glükóztranszportban). Ezen lehetséges okok legfőbb felelősségének megállapítására a szerzőcsoport több módszert dolgozott ki. Ezek közül a 13-as szén- és 31-es foszfortartalmú nukleáris magnetikus rezonancia segítségével mérték az intramuscularis glükóze, a glükóz-6-foszfát és a glükóz koncentrációját hyperglykaemiás és hyperinsulinaemiás körülmények között 6 2. típusú diabetesesen és 7 egészséges egyénen. Szükségesnek látták a plazma és a interstitialis folyadék glükózkonzentrációjának gradiens meghatározását is (az izomszövet mikrodialízálási módszerével), továbbá az inzulin meghatározását az interstitialis folyadékban (nyílt áramlású mikroperfúzióval). A hyperglykaemiás és hyperinsulinaemiás állapot előidézésére somatostatins infúziót, majd hipertoniás glükózinfúziót biztosítottak stabil inzulinval. Az értékelésre a clamp-módszert használták.

Ezen feltételek mellett (állandósított plazmainzulin- és glükózkonzentráció) azt találták, hogy az inzulin időfolyamata és koncentrációja az interstitialis folyadékban a diabe-

tesekben és a kontrollegyénekben hasonló volt. Viszont az egész testre vonatkoztatott glükózanyagcsere foka, továbbá az izom glikogénszintézise és a glükóz-6-foszfát koncentrációja az izomzatban a diabeteses betegekben közel 80%-kal volt alacsonyabb, mint a normális egyénekben hasonló körülmények között. Megnézve az intracellularis glükóztartalmat, az egészséges egyénekben $2,0 \pm 8,2$ mg/dl ($0,11 \pm 0,46$ mmol/l) volt. Ezzel szemben ugyanez a glükózkonzentráció a diabetesesekben $4,3 \pm 4,9$ mg/dl ($0,24 \pm 0,27$ mmol/l) volt, tehát több mint kétszerese az egészséges egyénekben mért értékeknek.

Úgy tűnik tehát, hogy a csökkent inzulin stimulálta glikogénszintézisért izomban elsődlegesen a rosszabb glükóztranszport okolható.

Iványi János dr.

Metformin hatása a rossz kontrollú, inzulinval kezelt 2. típusú diabetes mellitusos betegekre. Avilés-Santa, L., Sinding, J. és Raskin, Ph. (Raskin, Ph. = Univ. of Texas Southwestern Med. Center, 5323 Harry Hines Blvd. G5.238, Dallas, TX 75235-8858, USA): Ann. Intern. Med., 1999, 131, 182-188.

1995-ig az USA-ban kizárólag szulfonilurea-vegyületeket használtak per os antidiabetikumként a 2. típusú diabetesesek kezelésére. A másodlagos rezisztentia magas aránya miatt óhatatlanul szükségessé vált esetlegesen más, szájon adható szerek, végső esetben pedig inzulin adása. A metformint 1995-től alkalmazzák az USA-ban és önmagában, vagy a már használt szulfonilureákkal is kombinálják. Európában a 2. típusú és már inzulinra szoruló, de rossz kontrollú betegek terápiájának kiegészítésére is alkalmazzák a metformint. A Texasból származó közlemény ez utóbbi kombinációs kezeléssel az adástól számol.

43 olyan 2. típusú diabeteses kiegészítő kezeléséről számolnak be, akiknek már legalább 2 éve 50 E körüli inzulinkezelésre is szükségük volt, ennek ellenére a szénhidrátháztartást nem tudták megfelelően egyensúlyban tartani. 24 hetes periódusban az addigi inzulinkezeléshez randomizáltan placebo- vagy metforminkezelést iktattak be (utóbbit

napi 500 mg-os tablettával kezdve, és szükség esetén napi 2000 mg-ra növelve). A betegek szoros ellenőrzés alatt álltak, mindegyik vizit alkalmával beszámoltak közérzetükről, esetleges hypoglykaemiás epizódjaikról, valamint a szerek szedésére visszavezethető panaszokról.

Az eredmények alapján a beiktatott metforminterápia a szénhidrátanyagcserét jelentősen javította, a HbA_{1c}-szint a placebo-csoporthoz viszonyítva szignifikánsan (2,5% vs. 1,6%) csökkent, a vizsgálati periódus végére a csökkenés között 11%-os különbség volt a metformin javára. Még szembevetőbb volt a különbség akkor, amikor az inzulin adagjának változását nézték. Így a placebo hozzáadásával az inzulin napi adagját átlagosan 22,8%-ban kellett emelni, ez a metforminhoz képest (átlagosan 4,5 E-nyi csökkenés) 29%-os emelkedést jelentett. A testsúly mindkét csoportban növekedett ugyan, de míg a metforminnal is kezelték között átlagosan csak 0,5 kg-mal, addig a placebo hozzáadásával kezeltéken 3,2 kg-mal. A lipidek egyformán csökkentek, a HDL-koleszterin- és a trigliceridszint nem változott. Mellékhatások (elsősorban tápcsatornai) valamivel nagyobb számban fordultak elő a metformin szedése során és leginkább azokban, akik a szer maximális adagját szedték.

Az eredmények alapján a szerzők úgy látják, hogy az inzulinkezelésre már alig reagáló 2. típusú diabeteses betegek szénhidrátanyagcseréjének javításában a metformin hozzáadása jelentős segítséget nyújt.

Iványi János dr.

Alkohol és diabetes: „veszélyes koktél”. Heslop, A. J., Davies, T. L., Campbell, I. W. és mtsai (Campbell IW = Victoria Hosp., Hayfield Road, Kirkcaldy, Fife KY2 5AH, United Kingdom): Pract. Diab. Int., 1999, 16, 155-156.

A diabeteses ketoacidosis mortalitása az utóbbi 30 évben sem változott sokat. Erre példának idézik a szerzők a Birmingham General Hospital 21 év során észlelt 929 diabeteses ketoacidosis során talált 3,9%-os mortalitást, amely az észlelés első felében 4,4% volt, a második felében pedig 3,4%

(Basu A. és mtsai: Diabet. Med., 1993, 10, 282–284.) A részletes esetismertetés után a beteget észlelő orvosok megvitatták a halálhoz vezető történéseket, a szerzők között szerepelt Campbell professzor is, aki a vitában többszörösen összefoglalta a diabeteses ketoacidosis következtében kialakult és halálhoz vezető okokat.

Jelen alkalommal a mértéktelen alkoholiszt vezetett a 48 éves és 10 éve fennálló diabeteses beteg halálához. A férfi évtizedek óta alkoholiszt, idült pancreatitis okozta tűrhetetlen fájdalmak miatt totalis pancreatectomián is átesett. Az alkoholiszt miatt ment tönkre házassága is, a kialakult diabeteset nem vette túlzottan komolyan, az utolsó 3–4 évben többször is volt intőzetben – hol hypoglykaemiás, hol diabeteses coma miatt. Az utóbbi 4 évben nem is járt gondozásra. Jelen felvétele előtt 2 hónappal feküdt utójára intőzetben hypoglykaemiás coma miatt. A friss történések 3 naposak voltak. Élettársa otthagya alkoholiszt életmódja miatt, de nyugtalan volt partnere sorsát illetően, rátelefonált, a telefont azonban senki sem vette fel. Ekkor rátörték az ajtót és a lakás padlóján hányadékában fekvő találták. Ébreszthető volt, s kiderült, hogy hypoglykaemiás comától tartva az utolsó 24 órában már nem adta meg az előírt napi kétszeri keverék inzulinját. Igen rossz állapotban, maximálisan dehidráltan, hypothermiásan és hypotóniásan került felvételre típusos Kussmaul-légzéssel. Felvételi vércukra 93 mmol/l-es volt (!), emellett 122 mmol/l-es Na-szintet, 7 mmol/l-es (!) K-értéket találtak, a bikarbonátértéke 7 mmol/l-es volt, az UN 39 mmol/l, a kreatininszint 610 μ mol/l volt, az arteriális pH 7,01. A kiegészítő vizsgálatok közül kiemelendő a hyperkalaemiára jellemző széles QRS és a magas-csúcsos T-hullám.

A kezelés állandó monitorozás mellett intravénás folyadékpótlásból, valamint inzulin adásából állott. A K-szint másfél óra múlva normalizálódott, de nem sokkal utána asztolia lépett fel, ez többszörösen ismétlődött és intravénás adrenalinál sem tudták kivédeni. A folyadékbevitel ellenére 4 órán át a beteg anuriás maradt és a beszállítástól számított 8 óra múlva meghalt. A boncolás myocardialis fibrosis mellett mér-

sékelt fokú coronaria atherosclerosis és hasonló eltérést mutatott az aorta részéről. Az 1550 g-os zsírmáját a szövettani vizsgálat is megerősítette.

A boncolást követő vita során az észlelő orvosok részéről felvetődött az a kérdés, hogy a diabetes-gondozás mai körülményei mellett miért kerülhetett a beteg diabeteses comába és miért kellett meghalnia. Az említett Campbell professzor utalt arra, hogy bármilyen fejlettségű diabetes-gondozás során is vannak olyan betegek, akik meghalnak, mert életvitelük diabetesüket tekintve sem megfelelő, az inzulinkezelés előírásait nem veszik figyelembe, s későn kerülnek heveny anyagcsere-kisiklásuk bekövetkeztébe. A patológus mindezekhez még hozzátette az általa észlelt közepes súlyosságú atherosclerosis fennállását is. Ha a beteg mértéktelen alkoholisztását tekintjük, valóban igazat kell adni az esetismertetés címében foglaltaknak, mely szerint az alkohol és a diabetes együtt veszélyes kockázatnak számít.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Hormonpótló kezelés. Clinical Synthesis Panel on HRT: Lancet, 1999, 354, 152.

1999 júniusában Milánóban, az Európai Onkológiai Intőzetben a témakör neves szakértőiből álló munkacsoportja nőgyógyászati hormonpótló kezelésre (HPK) vonatkozó legújabb közlemények adatait szintetizálta.

Menopausalis tünetek: országonként és népcsoportonként változnak; a korai menopausa súlyosabb tüneteket okoz; a páciensek egy meghatározott hányada nem tolerálja a HPK-t.

Osteoporosis: a HPK az osteoporosis megelőzésére és kezelésére is alkalmas; a per os és a transzdermalis kezelés hatékonyságában nincs különbség; a HPK felfüggesztése után a csontvesztés a nem kezeltékhez hasonló ütemben folytatódik; hosszú távú, megszakítás nélküli kezelés esetén a törések száma 30–50%-kal csökken; a csípőtáji törések HPK-sel történő csökkentése céljából a 60-as és 70-es életévekben is szükséges a HPK

fenntartása; HPK mellett a nők 10%-ánál a csontvesztés folytatódik.

Cardiovascularis megbetegedések: a HPK a cardiovascularis betegségek rizikóját mintegy 30%-kal csökkenti; a HPK cardiovascularis megbetegedésekre vonatkozó hatását vizsgáló, mind ez idáig egyetlen randomizált, ischaemiás szívbeteg (ISZB) nőknél végzett vizsgálatának (HERS) eredményei nem általánosíthatók és nem vonatkoztathatók a nem ISZB-s egyénekre; a HPK a vénás thromboemboliás betegségek rizikóját 2–3-szorosára növeli, többnyire a predisponáló tényezőkkel bíró egyéneket érintve.

Rákrizikó: az emlőrák rizikója HPK mellett évente 2,3%-kal nő (kb. azonos mértékben, mint amit a menopausa 1 évvel később történő jelentkezése okoz): a HPK felfüggesztése után évekkal a fokozott rákrizikó csökken, illetve megszűnik; a HPK-t alkalmazó nők emlőrákja kevésbé agresszív, túlélésük hosszabb; a HPK-t alkalmazók vastagbélrák-rizikója 20%-kal alacsonyabb; az *endometrium-carcinoma* rizikója nő, de feltehetően csak azokban, akik nem alkalmaznak gestagen védelmet.

HPK emlő-/endometrium-rákos anamnézisű nők esetében: korábban ezen állapotok a HPK abszolút kontraindikációit képezték bár meggyőző klinikai vizsgálatok ezen álláspontot máig sem támasztják alá. Korábbi emlőrák ma már nem abszolút kontraindikáció (az ezirányú randomizált vizsgálatok elkezdődtek), de az óvatosság továbbra is indokolt; korábbi endometriumrák esetén a HPK előnye meghaladhatja a kockázatot.

Dementia: a kognitív funkciók megőrzése, illetve a dementia megelőzése vonatkozásában a klinikai adatok ma még nem meggyőzőek; csupán e célból HPK elkezdése nem javasolt.

Összefoglaló megjegyzések: a HPK előnyei és kockázatai egymással összemérhetőek, ezért a HPK minden esetben individuálisan, az egyéb betegségekhez vonatkozó vizsgálati eredmények, illetve rizikótényezők figyelembevételével, a beteg részletes felvilágosítását követően alkalmazandó.

Tóth Miklós dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Collapsus Streptococcus-infekcióval. Aziz, I. és mtsai (Academic Department of Medicine, University of Hull, Castle Hill Hospital. Public Health Laboratory Service, Cottingham): *Lancet*, 1999, 354, 738.

50 éves, előtte egészséges nő „influenzás” tünetekkel jelentkezett: étvágytalan, fáj a bal lapockája, fehér nyálkát köhög. Antibiotikum után nem javult. A pulzusa 120/min., vérnyomása 110/90 Hgmm, láza 38,9 °C. A többi fizikális vizsgálata normális. A fehérvérsejtek száma 16 000, 90%-uk neutrofil. A mellkasröntgen neg., EKG: I. fokú szívblokk. Ischaemiás jel nincs. Vér-, vizelet- és köpettenyésztés után cefuroximot adtak iv. Két nap múlva jobban érezte magát és felkelt, lázta-
lan. A vértenyésztésből Gram-pozitív coccusok nőttek ki. A kezelést folytatták. A naponként elvégzett vizsgálatok újabb kórjelet nem fedeztek fel.

72 óra múlva a beteg hirtelen nem lélegzett, shockba került és asystoliás lett. Feléleszteni nem tudták. A boncolás vérvéses burjánzást talált mind a három aortabillentyűn, az egyik megrepedt. A bakteriális endocarditisnek nem voltak jelei. A vértenyésztés Streptococci agalactiae-t igazolt.

A *S. agalactiae*-infekciók rendszerint a perinatalis szakban fordulnak elő, de felnőttekben is fertőzést okozhatnak: cellulitist, arthritist, húgyúti gyulladást. Alkohol- és drogfüggőkben, diabetes mellitusban vagy szülés után endocarditis is kialakulhat. E szervezet nagy, morzsolékony burjánzást hozhat létre. Általában a női nemző csatornában és a vékonybélben találjuk. Az utóbbi 30 évben több felnőttkori *S. agalactiae* endocarditist írtak le, általában cardialis vagy szisztémás betegség kíséretében, 42–44% mortalitással.

A legtöbb klinikus az említett kórokozót enyhének tartja, nem ismeri annak septikaemiát kiváltó kockázatát. Bár a betegünk hemodinamikailag stabil volt, zörej nem észlelték, a *S. agalactiae* kimutatása megindokolja a sürgős transoesophagealis echokardiogram elvégzését, majd a cardiothoracalis sebészeti beavatkozást.

Kollár Lajos dr.

Nephrologia

A vesetámogatás. Short, A., Cumming, A. (Broomfield Hospital, Chelmsford, Essex, Edinburgh Royal Infirmary, Edinburgh): *BMJ*, 1999, 319, 41–44.

A szerzők az intenzív osztályra kerülő betegek vesekárosodását elemzik. Oliguria és vesekárosodás gyakori az intenzív osztályra kerülő súlyos betegeknél. Az esetek többségében a vese károsodása másodlagosan jön létre.

Az akut veseelégtelenségben szenvedő beteg gyakran többszörös szervkárosodás miatt kerül intenzív osztályra, de ebben az esetben is ajánlott a nefrológussal való együttműködés, különösen ha primer vesebetegség gyanúja merül fel. A vizeletelválasztás a glomerularis filtráció függvénye, ami a relatíve magas intraglomerularis perfúziós nyomás fennmaradásától és a megfelelő renal blood flow-tól függ. A glomerularis blood flow autoregulált, amíg az átlagos arteriális középnyomás 80 Hgmm-re nem esik, ez alatt a nyomás alatt a keringés lecsökken. Az autoreguláció a prosztaglandinok okozta és miogén arterioladilatációval, valamint az angiotenzin II. által mediált postglomerularis arteriola konstriktióval jön létre. A proximalis tubulus reabsorbálja a filtrált oldatok zömét, fenntartja a folyadék-elektrolit egyensúlyt, de a kálium, víz és hidrogénionok eliminációja a distalis tubulusokban történik. Amint a veseperfúzió és a glomerularis filtráció lecsökken, a víz és a nátrium reabsorbciója a proximalis tubulusban emelkedik és így minimális folyadék jut el a distalis tubulusba. Ez a magyarázata annak, hogy a hipotenzív vagy hypovolaemiás betegek nem képesek káliumot, hidrogénionokat és vizet kiválasztani. A tubulussejtek a velőállományban érzékenyek ischaemiás és hypoxiás hatásokra. A Henle-kacs vastag felszálló szárának sejtjei metabolikusan a legaktívabbak és így a legsérülékenyebbek.

Az akut veseelégtelenség a vesék hirtelen kialakuló, többnyire reverzibilis károsodása. Általában oliguria jellemzi, de intenzív ellátásra szoruló betegnél az 500 ml feletti napi vizeletmennyiség nem zárja ki a veseelégtelenséget. A veseműködés jelzésére

megbízhatóbb paraméter a szérumkreatininszint, mint a karbamid nitrogén.

A szérumkreatinin-koncentráció a normális felső határát akkor éri el, ha a funkció 50%-kal csökkent és ezután megduplázódik minden következő 50%-os vesefunkció csökkenéskor. Ha primer glomerularis betegségre van gyanú, a vizeletmintát mikroszkóppal is meg kell nézni. Bár ma már van direkt teszt myoglobiniuriára, a mikroszkóp segít a rhabdomyolysis és a hemolízis elkülönítésében. A teszt erősen pozitív haem pigmentre, de vörösvérsejt nem látható a mikroszkópban. A vizelet és plazma urea-, kreatinin- és nátriumkoncentráció és az ozmolalitás segíthet differenciálni, a fiziológiás oliguriát – a vese hipoperfúziója esetén – az akut veseelégtelenségtől. Abszolút anuria esetén alsó vizeletelvezető rendszer obstrukcióját ki kell zárni.

A szerzők egy vezérfonalat ismeretnek az intenzív kezelésre szoruló súlyos betegek ellátására vonatkozóan, diagnosztizált vagy fenyegető vesekárosodás esetére. Első a keringés rendezése, a hypoxaemia azonnali korrekciója. Megfelelő intravascularis volumen, cardiac output és perfúziós nyomás szükséges, mielőtt a beteg bármiféle diuretikumot vagy más gyógyszert kapna vizeletelválasztási célból. A súlyos metabolikus acidosis 24–36 órán belül rendezni kell izotóniás nátrium-bikarbonáttal.

A hólyagnyak vagy az urethra obstrukcióját relatíve könnyű megszüntetni urethra-, vagy suprapubicus katéterezéssel. A felső elvezetőrendszer elzáródásán az ágy mellett lehet segíteni UH segítségével végzett percutan nephrostomával. A direkt nephrotoxicus gyógyszerektől, mint az aminoglikozidok, ha lehet, a beteget védeni kell. Ha szükséges adni, rendszeres vérszintmérésre van szükség. Több gyógyszer a keringésre gyakorolt hatásán keresztül indirekt befolyásolja a vesefunkciót. Intenzív ellátásban részesülő beteg esetén, különösen ha septicus, α - és β -adrenergblokkolók, ACE-gátlók, más vasodilatátorok és diuretikumok potenciálhatják a szisztémás keringés zavarát és károsíthatják az intrarenalis mechanizmusokat, amelyek a glomerularis filtrációt és a medullaris blood flow-t tartják fenn. Nincs egyértelmű kezelési séma, amellyel

biztosan kivédhető vagy visszafordítható a veseelégtelenség. A salinával történő extracelluláris volumenexpansió elősegítheti az optimális veseperfúziót. Mannitolt ajánlanak obstruktív biliaris betegség, érsebészeti probléma esetén, de nincs meggyőző érv amellett, hogy diuretikus hatásán kívül előnyösebb lenne a salinánál.

Rhabdomyolysisben mannitol kombinálva agresszív savóbevitellel és a vizelet alkalizálásával, csökkentheti a súlyos vesekárosodás incidenciáját.

Randomizált tanulmányok szerint a kis dóziszú dopamin nem javítja a vesefunkciót. Ha nincs diuretikus hatása 24 órán belül, akkor abba kell hagyni. A kacsdiuretikumok oxigén-szükségletet csökkentő hatása a károsodott vesékben nem bizonyított.

Abszolút indikáció esetén a vese-pótló kezelést haladéktalanul el kell kezdeni. A legsúlyosabb betegeket félfolyamatos hemofiltrációval és dialízissel kezelik ma Nagy-Britanniában. Ez a módszer kisebb ingadozást okoz a biokémiai paraméterekben és javítja a cardiovascularis stabilitást. A súlyos, intenzív kezelésre szoruló beteget nem szabad éheztetni vagy fehérjebevitelét korlátozni abból a megfontolásból, hogy megvédjük a vese-pótló kezeléstől.

A gyógyulás fázisát a vizeletmennyiség növekedése jelzi, ilyenkor a vese-pótló kezelés megszüntethető. Éberség szükséges azonban, mivel a vese nátrium-, kálium-, bikarbonát- és vízmegőrző képessége még csökkent.

Nephrotoxicus anyagok, vazoaktív gyógyyszerek nagy óvatossággal adandók, non-szteroidokat pedig ne adjunk. A vese-funkció normalizálódása kb. 6 hónap múlva várható ebben a betegcsoportban. A korábban is vesekárosodottak gyógyulása a maradék funkcionáló vesetömegetől függ.

Harsányi Judit dr.

Sebészet

Neuroimmun appendicitis. Di Sebastiano, P. és mtsai (Department of Visceral and Transplantation Surgery, University of Berne, Inselspital, Svájc; Surgical Unit G. D'Annunzio University, Chieti, Olaszország; Institute of Legal Medicine, Johannes Gutenberg University, Mainz; and Department of

Anatomy and Cell Biology, Philipps-University of Marburg, Németország): Lancet, 1999, 354, 461.

Az appendicitis miatt operáltak 15–25%-ában hiányoznak a gyulladásra utaló tünetek. Többen úgy vélik, hogy a reakcióban szerepe van a lokális endokrinsejteknek és a neuronok proliferációjának melyek következtében az akut fájdalom ismétlődik. Ezen kívül azt is felismerték, hogy bizonyos neuropeptidok – *P-szubsztancia (SP)* és *vazoaktív intestinalis peptid (VIP)* – expresszivitása a gyulladással szövetekben éppúgy képes megváltozni, mint gyulladással járó bélbetegségekben, emellett az appendix innervációja is módosul. Szövettanilag normális appendixek egy csoportjában fokozott citokin mRNA expressziót találtak, ami viszont gyulladásra utal. Akut pancreatitisben összefüggést találtak az immunsejtes infiltráció mértéke, a klinikai tünetek és a *növekedés-asszociált 43-as fehérje (GAP-43)* között, ami az idegsejtes plaszticitás ismert markere. Vizsgálataikban abból indultak ki, hogy appendicitisgyanusú betegeknél, akikben gyulladásra utaló szövettani elváltozásokat nem találtak, neuronproliferáció jelei és neurokémiai változások figyelhetők meg. Mivel a fájdalom kiválasztásában a neuropeptideknek feltételes szerepe valószínűnek tűnt, a neuropeptidek festődését vizsgálták: SP, VIP és GAP-43.

Összesen 96 beteg közül 31 került akut appendicitis klinikai diagnózissal vizsgálatra. Közülük 15-öt „nem akut appendicitisnek” osztályoztak, 16 esetben „akut appendicitis” volt a diagnózis és ugyancsak 16 esetben „normális” volt az appendix, amit kontroll céljából egyéb hasi műtétre kerülő betegből távolítottak el.

A kontrollcsoportban az idegrostokban talált SP és VIP a basalis nyálkahártyarétegben és a submucosa réteg határán volt kimutatható. Az SP immunreaktív idegrost plexusok a submucosából a lamina propria nyálkahártya rétegig nyúltak.

Összehasonlítva a basalis mucosa réteggel, az immunreaktív rostok sűrűsége relatíve gyérnek bizonyult, mivel csak 2–4 SP jelzett neuronsejt testhalmazt észleltek a submucosa plexusokban. A muscularis rétegben az idegrostok sűrű plexust alkottak a simaizomsejtek körül, de az idegsejtek

denzitása csak mintegy a fele volt a mucosában találtak. A bél-asszociált lymphoid szövetben az SP-jelzett rostok kiterjedtek a nyirok folliculusok külső zónájáig, ahol szoros kapcsolatba kerültek a mononukleáris immunsejtekkel és centrum germinatívumokkal, ahol SP-immunreaktív innervációt nem találtak. Hasonló volt a helyzet VIP vizsgálatában és csak elvétve lehetett PGP 9,5 immunfestődést kimutatni; a nyálkahártyaréteg gyengén festődött GAP-33-al.

Akut gyulladással járó betegeknél az SP, VIP és GAP-43 jelentősen csökkent azokban a zónákban, amelyek az ödéma következtében megnagyobbodtak, granulocytákkal infiltráltak voltak, sőt az appendix szinte minden rétegében apró tályogok képződtek. Ezzel szemben azokban a részekben, ahol a gyulladás mérsékeltebb volt, a neuropeptid-denzitás hasonló volt a kontrollokéhoz.

A nem akut appendicitis csoportban a mucosában és submucosában elszórtan láttak lymphocytás, plazmasejtes és monocytás beszűrődést. Az appendixfal folliculusai megnagyobbodtak, jól fejlett centrum germinatívumokkal. Az itt talált idegrostok körül főleg T-lymphocyták voltak találhatóak, amivel szemben a folliculusok centrumaiban nem találtak immunreaktív idegrostokat.

Végeleményben SP és VIP festődésű immunreaktív idegrostok megszáporodása volt észlelhető a mucosában, összehasonlítva az akut appendicitis és kontrollcsoporttal, különösen a mucosa basalis és szomszédos muscularis rétegében, kifelé az apicalis lamina propriaiban is. Emellett a myentericus és submucosa plexusban kifejezett SP immunreaktivitás mutatkozott az intrinsic ganglionsejtekben. PGP 9,5 vagy GAP-43 festődés elemzéséből az derült ki, hogy a GAP-43 immunreaktív idegrostok száma a kontrollanyagban elhanyagolható. Ezzel ellentétben GAP-43 immunreaktivitás szinte minden idegtörzsben és neuronban jelen volt a nem akut appendicitis csoportban és ugyanitt az SP immunreaktivitás is kifejezettebb volt, mint az akut appendicitis és kontrollcsoportban.

A vizsgálatok szerint a neuroproliferáció fokozott SP és VIP immunreaktivitással függ össze akkor is, ha az akut gyulladással járó tünetek hiányoznak.

Újabban egyre fokozottabb figyelem irányul arra, hogy miképpen szabályozza a vékonybél fiziológiai funkcióját az immun- és az enterális idegrendszer, ideszámítva az epithelt és a simaizmot. A vizsgálatokban talált szoros térbeli kapcsolat az idegrostok és nyirok folliculusok között, a folliculusok külső zónájában felül szabályozott neuroimmun interakciót tétel fel a nem akut appendicitis alapvető mechanizmusában. Fokozott SP és VIP az appendixben jobb alhasi fájdalmat okozhat, ami felveti akut appendicitis gyanúját. A peptiderg idegek SP-t és VIP-et is tartalmaznak, amelyek proinflammatorikus transzmitter jelöltek. Például az SP spasztikus kontrakciót és kóros perisztaltikát képes kiváltani és szerepe van Crohn-betegségben is.

Az a felvetés, mely szerint az SP egyike a neurogén gyulladás primer mediátorainak, azon alapszik, hogy azokkal az érző rostokkal asszociált, amelyeknek szerepük van a vasodilatációban. Lokális, mechanikus és fizikális izgatószerkezetek is képesek PS release-re, aminek neurogén gyulladás a következménye. SP intraartériás vagy helyi adása értágulatot, plasma-extravasációt és simaizom-kontrakciót képes kiváltani.

A szerzők úgy gondolják, hogy a peptiderg innervációban bekövetkezett elváltozások okoznak fájdalmat a betegeknek ebben a csoportjában. A „nem appendicitises” betegekben a GAP-43 immunreaktivitás is fokozott volt. Az eredmények az elhúzódo esetekéhez hasonlóak, akikben appendectomia alkalmával nem találtak akut folyamatra utaló elváltozásokat, jöllehet ennek ellenére a tünetek a műtét után megszűntek.

Végeredményben kóros mennyiségű neuropeptidok és a neuronok sarjadzása az immunválasszal együtt szerepet játszhat a fájdalom patogenezisében akkor is, ha az appendix histológiailag normális. Ezek szerint a neuroimmun appendicitis meghatározott patológiai entitás.

Bán András dr.

Ortopédia

A Carpal-Tunnel-szindróma prevalenciája az átlagpopulációban. Atroschi, I. és mtsai (Dept. of Orthop. Hassleholm-

Kristianstad Hosp., S-29185 Kristianstad, Sweden): JAMA, 1999, 282, 153-158.

A Carpal-Tunnel szindróma (továbbiakban CTS) vagyis a N. medianus kompressziós neuropathiája a munkaképességcsökkenés egyik leggyakoribb oka a nyugati államokban. A csuklóízület magasságában létrejövő leszorítás fő tünetei a kéz és az alkar területén fellépő fájdalom, zsidbadás és villanyozásérzés.

Bár az irodalomban limitált számban megjelentek korábban közlemények a kórkép gyakoriságára vonatkozóan, ezek azonban meghatározott populációcsoportokat, többnyire foglalkozási csoportokat vizsgáltak. Általános populációra vonatkozó közlemény mindössze egy alkalommal jelent meg, 1985-ben holland szerzők tollából.

Jelen közlemény svéd szerzőinek célja, hogy kitöltsék ezt az űrt és átlagpopulációban végzett, széles körű prospektív tanulmánnyal mérjék fel a CTS prevalenciáját.

Svédország déli részén 3000, random módon kiválasztott, 25-75 éves személynek küldtek ki egy speciális szempontok szerint összeállított kérdőívet, amely számos egyéb kérdés mellett elsősorban a kiküldés előtti 4 hétben a test bármely részében fellépő zsidbadásra, fájdalomra és villanyozásérzésre vonatkozott, illetve ezek lokalizációjára, időtartamára, gyakoriságára és intenzitására. A kérdőívet visszaküldők közül azokat, akik a kéz első négy ujjá közül legalább kettőben érezték a fenti panaszokat, klinikai kontrollra hívták, ami fizikális és EMG-vizsgálatból állt. A negatív válaszokat adók közül random módon kiválasztott személyek képezték a kontrollcsoportot, ezeket is alávetették klinikai és EMG-vizsgálatnak. A kapott eredményeket statisztikai módszerekkel értékelték, az általános prevalencia-adatok mellett a CTS egyéb faktorokkal való összefüggéseit is meghatározták, elsősorban az életkor, nem és munkakör tekintetében.

A kiküldött 3000 kérdőívre 2466 (83%) választ kaptak, ezek közül 354-en számoltak be adekvát panaszokról, ami 14,4%-os prevalenciát jelentett a szubjektív panaszok tekintetében. Nőknél szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő pa-

naszok. A panaszos személyek közül 287 (81%) ment be a kórházba kontrollra, ezek közül 25-öt különböző okok miatt a vizsgálatból kizártak.

Az így megmaradt 262 személynél 94 esetben találtak fizikális vizsgálatnál nyilvánvaló CTS-t és 120 esetben EMG-eltérést. A teljes populációra vonatkozóan tehát 3,8% volt a fizikális vizsgálatnál igazolt prevalencia és 4,9%-nál találtak EMG eltéréseket. A fizikális vizsgálatnál és EMG-vel együttesen igazolt CTS prevalenciája 2,7%-nak adódott. A panaszos 262 eset 46%-ánál, a fizikális vizsgálatnál kimutatott 94 eset 70%-ánál volt pozitív az EMG.

A kontrollcsoportban a különböző okok miatti kizárásokat követően 125-en maradtak, meglepő módon ezeknél is találtak 23 esetben (18,4%) EMG-eltéréseket a N. medianus beidegzési területen. A szerzők szerint az ilyen panaszokat nem okozó, de EMG-vel igazolható neuropathia oka ismeretlen.

Az etiológiai faktorok tekintetében szignifikáns összefüggést találtak a jelentős obesitas és a CTS, valamint a fizikai munka és a CTS között. Egyéb tényezőkkel (például rheumás alapbetegség) nem tudtak szignifikáns összefüggéseket kimutatni. A nemi eloszlás szempontjából eltérő eredményt kaptak, mint más korábbi tanulmányok: férfiaknál gyakrabban fordult elő, a férfi-nő-arány 1,4:1-nek adódott. Idősebb személyek között ezzel szemben fordított arányt tapasztaltak, nőknél négyszer gyakrabban lépett fel CTS.

A tanulmány jelentősége abban áll, hogy pontos gyakorisági adatokat szolgáltat átlagpopulációra vonatkoztatva, ami a különböző foglalkozási csoportokban vizsgált adatok értelmezéséhez és ezáltal a CTS etiológiájának pontosabb megértéséhez nyújthat komoly segítséget a jövőben.

Than Péter dr.

Sportorvostan

Terhelés, plazmakatecholamin-koncentráció és döntéshozatali teljesítmény a labdarúgókon. McMorris, T. és mtsai (Chicester Institute of Higher Education, West Sussex PO19 4 PE, UK): J. Sports Sci., 1999, 17, 667.

A kognitív funkciók felfelé domború U görbe szerint viselkednek a megfigyelések és elméletek szerint, a nyugalmi helyzethez képest a növekvő terhelés alatt javulnak, a maximális közelében romolhatnak. A hatásmechanizmusról elméletek szólnak, a biztos ismeret hiányos.

Kilenc labdarúgó elé tipikus meccs-szituációkat vetítettek és maximum 2 másodpercen belül dönteniük kellett, hogy továbbadják-e a labdát, cseleznek, lőnek vagy törnek a kapu felé, miközben egyre nagyobb wattal kerékpároztak. A megelőző, hasonló kerékpározás kapcsán nemcsak a nem invazív terheléses mutatókat mérték, hanem vénás katéterrel a tejsavra és az adrenalin-noradrenalin-szintre is vért vettek terhelési lépcsőnként.

Az adrenalin szint is egy bizonyos terhelésintenzitásnál exponenciálisan emelkedni kezd, ugyanúgy, mint a tejsav. Ha a terhelés- és a vérszint-értékeket log-log transzformációnak vetjük alá, az adrenalin küszöb markánsan leolvasható a közel vízszintes és az emelkedő meredek egyes találkozási pontjaként. Az adrenalin a nyugalmi 0,34 nmol/l-ről a küszöbnél 0,77, a maximális terhelés alatt 9,25-re nőtt, a noradrenalin 3,01, 5,11 és 29,1 nmol/l volt a fenti pontokban, a tejsav 0,86, 1,78, illetve 7,78 mmol/l, a szívfrekvencia 80, 146, illetve 188.

A döntéshozás gyorsasága a nyugalomhoz képest 96 msec-mal javult az adrenalin küszöbnél, 149 msec-mal volt gyorsabb a maximális terhelés alatt, de ez nem bizonyult szignifikánsan gyorsabbnak, mint a mérsékelt terhelés alatt volt. (Ekkora javulás a döntéshozatal gyorsaságában a labdarúgópályán döntő lehet!) A döntés pontossága azonban nem változott a terheléssel.

A maximális terhelés százalékában kifejezve az adrenalin-, a noradrenalin- és tejsavküszöböt, az átlagos küszöb 56, 61, illetve 56%-nál volt (ekkor kezdtek a vérszintek exponenciálisan emelkedni), ez a laktátküszöb-, OBLA- (osnet of blood lactic acid) módszernek felel meg, de különbözik a cardialis rehabilitációban javasolt 2 vagy 3,5 mmol/l-es, vagy a terheléslettanban általános 4 mmol/l-es laktátküszöbtől. (Ez utóbbiak természetesen a maximális terhelés – aerobkapacitás – magasabb

százalékánál mérhetőek.) Nem volt azonban szoros korreláció a 3 küszöbérték között, így a laktátküszöb az egyénre vonatkozóan nem jelzi az adrenalin küszöböt, amely öt személynél a laktátküszöb felett volt, míg a noradrenalin küszöb két sportoló kivételével mindnél a laktátküszöb felett jelentkezett. A Barlett-tesztel történt analízis a fenti mutatók egymástól független voltára utal. A terheléssel lineárisan emelkedő pulzusszámból sem lehet az egyén laktát- vagy catecholamin-küszöbére következtetni.

A pszichológiai teljesítmény, a központi idegrendszeri funkciók és a fizikai terhelés szóba jövő kapcsolatát részletesen tárgyalja a cikk, sok irodalmi adatot felvonultatva.

[Ref.: Úgy vélem, ismételten érdemes a klinikusok figyelmét felhívni arra, hogy egy terheléses vizsgálat sokkal több információra ad lehetőséget, mint a tünetlimitálta vagy a valódi maximális teljesítmény. A „küszöb” fogalom valószínűleg sokkal többet mond, akár diagnosztikus célra, akár a rehabilitáció szempontjából, mint amennyire figyelembe vesszük. Biztosnak tartom, hogy a gyógyszerek hatékonysága, az elérhető életminőség megítélésében is nagyon nagy szerepe lesz a „küszöb” (threshold) értékeknek s ez nemcsak a klasszikus laktátküszöbre (melynek mérése olcsó és egyszerű), a spiroergometriával mérhető ventilációs küszöbre (V-slope módszer, az R 1,00 fölé emelkedése, légzésszaporosság kritikus emelkedése stb.) hanem a szintén nem drága amóniaküszöbre, a még nehezen elérhető catecholamin küszöbre, a terhelés alatt mért pszichofiziológiai mutatókra, köztük legegyszerűbben a cselekvési időre, a mirkoalbuminuria megjelenésére is vonatkozik – a teljes paletta felsorolása nélkül.]

Apor Péter dr.

Bal kamra morfológia és funkció állóképes edzettségű nőknél. George, K. P. és mtsai (The Manchester Metropolitan Univ.): J. Sports Sci., 1999, 17, 633.

A férfi sportolók szívének specifikus alkalmazkodásáról igen sok az ismeret, míg a nőkérről csak az utóbbi években kerültek közlésre kereszt-

metszeti vizsgálati adatok (JAMA, 1996, 276, 211–215., Int. J. Sports Med., 1996, 17, S145–151.). A bal kamra üregének nagyobbodása az állóképességi edzettségre jellemző, a kamrafal mérsékelt vastagodása az ellenállással szemben kifejtett erőfeszítések következménye – szól a Morganroth és mtsai által megfogalmazott alapelv (Ann. Int. Med., 1975, 82, 521–524.). Ezzel ellenkezni látszik az a megfigyelés, hogy az evezősök és a kerékpárosok kamrafala a legvastagabb – holott alapvetően állóképességi edzést végeznek.

A szerzők 12 evezősön és kenuzón, 12 kerékpárversenyzőn és 21, korban illő kontrollon végezték a nyugalmi M-mód és Doppler-echo vizsgálatokat. Az eredményeket az antropometriai adatokra, a testösszetételre is számították. (A témával foglalkozóknak ajánlom a mérés- és számításmódok elolvasását – a referátum egyik célja, hogy ezt az információt ismertesse.)

A bal kamra végdiasztolés dimenziói, a tömege és a volumene, valamint a szeptum és a hátsó fal vastagsága egyaránt nagyobb, mint a kontrolloké, akkor is, ha a zsírtmentes testtömegre vonatkoztatták azokat – a diasztolés átmérő kivételével. A (nyugalmi) verőtér fogat a vízi sportolókön 102, a kerékpárosokon 103, a kontrollokon 80 ml, de a többi funkcionális adat (frakcionális rövidülési sebesség, ejekciós frakció, az E töltési sebesség, az A töltési sebesség) nem különbözött.

A kamrafal vastagsága a férfiakon 13 mm-ig tekinthető alkalmazkodási jelnek, a 13–16 mm közötti méreteket „szürke zónának” nevezik, ilyenkor az edzés abbahagyását követő reverzibilitás bizonyítja, hogy nem hipertrófiás cardiomyopathia áll fenn. A nőknél a 10 mm tekinthető a határértéknek s úgy tűnik, nincs „szürke zóna”.

Az a tény, hogy a fenti állóképességi sportolókban is jelentős a falvastagodás, annak lehet a következménye, hogy mind az evezés, mind a kerékpározás „markoló” jellegű izommunkával is jár, amelynek során a vérnyomás jelentősen emelkedik és ez a hemodinamikai feladat válthatja ki a falvastagodást. A nők szívének alkalmazkodása hasonló a férfiakéhoz, de a mértékében kisebb.

A testmérétekre történő adat-
vonatkoztatás igen fontos szempont,
nem elég például csak a testfelszín
figyelembe venni.

[Ref.: *A terheléséltan egyik örök-
zöld témája a Reindell és egy időben
vele a Kereszty (Herzum) Alfonz által
az 1930-as években leírt „sportszív” –
ma „edzett szív”. Mivel az echokardio-
gráfiát „a sportorvosoknak találták
ki” (Rost), a 70-es évek közepétől te-
kintélyes közleménytömeg szól az
alkalmazkodás specifikus kérdéseiről,
köztük hazai szerzők munkái,
Csanády és mtsai: *Cardiol. Hung.*,
1985, 14, 243–250., Apor és mtsai (*in*
*Kékes, Matos, Mihóczy: Noninvasive
cardiology*, 1986), Pavlik és mtsai: *Int.
J. Sports Med.*, 1986, 7, 226–231.,
Sportorvosi Szemle, 1998, 39, 73–90.]*

Apor Péter dr.

Családorvostan

**Torokgyulladás: diagnosztikus és ter-
rápiás dilemmák.** Graham, A., Fahey,
T. (Division of Primary Health Care;
University of Bristol, England): *BMJ*,
1999, 319, 173.

A szerzők két eset alapján igyekeztek
választ kapni a torokgyulladással
kapcsolatos kérdésekre a diagnózis
felállítását, illetve a terápiás stratégiát
illetően. Egyik esetben a típusos tü-
netekkel jelentkező páciensnél azon-
nali penicillinkezelést indítottak el,
s az egyúttal levett torokváladék igazo-
lta is a penicillinre érzékeny A csoportú
Streptococcus β -haemolyticus
jelenlétét. A beteg 9 napos kezelést
követően a még mindig meglévő torok-
fájdalomra további penicillin-
kezelést kapott s állapota két nap
múlva rendeződött. Egy másik beteg
torokgyulladását nem kezelték anti-
biotikummal, de szintén vettek tőle
torokváladékot, amely egy héttel később
hasonló *Streptococcus*-pozitivitást igazolt.
Ekkor kapott csak – egy hét késéssel –
antibiotikumot s az ő állapota is hasonló
időtartam alatt rendeződött.

A két eset felvet két kérdést: meny-
nyire segíti a diagnózist a torokvá-
ladék levétele; illetve enyhíti-e a tü-
neteket és csökkenti-e a lehetséges
szövődményeket az antibiotikum
adása. A kérdések tisztázásához iro-
dalmi háttérként két tanulmányt

használtak: a *Cochrain Library*-ban,
illetve a *Drug and Therapeutics Bul-
letin*-ben megjelent cikkek alapján
igyekeztek objektív képet kapni a to-
rokgyulladás során követendő mód-
szertani eljárást illetően.

Megállapítható, hogy a torokvá-
adék bakteriológiai vizsgálata ajánlott
diagnosztikus segítség, azonban érzé-
kenysége meglehetősen alacsony
(26–30%) és specificitása is csupán
75–80%-os. Az igazi a *Streptococcus*
ellen termelt antistreptolysin O titer
vizsgálata lenne, amely minden eset-
ben a legmegbízhatóbb s például
rheumás láz esetén 100%-os bizton-
ságú a titer emelkedése. Probléma
azonban ennek költségessége, las-
súsága s viszonylagos bonyolultsága is.
Amint azt az említett első eset is
mutatta, a bizonyítottan pozitív to-
rokváladék igazolhatja az elindított
antibiotikus terápiát.

Szükséges-e azonban antibiotikum
adása torokgyulladás esetén? A tü-
netek csökkentésére, valamint a geny-
nyes és nem genyves szövődmények
kialakulásának elkerülésére minden-
képpen antibiotikum adása javasolt.
Így azoknál a betegeknél, akik torok-
gyulladásukra azonnal antibiotiku-
mot kaptak már a 3. napon jelentősen
enyhültek a gyulladásos tünetek.

A tüszős mandulagyulladás mint
szövődmény meglehetősen ritka,
azonban egy tanulmány rámutat,
hogy 19 kezeletlen esetből 15-nél
fellépett ez a szövődmény. Mindez
azt igazolja, hogy antibiotikum adá-
sával jelentősen csökkenthető a tü-
szős mandulagyulladás mint fő szö-
vődmény.

A nem genyves szövődmények
(rheumás láz) esetében is igazolódott,
hogy a torokgyulladás antibiotikus
terápiája jelentősen csökkentette a
rheumás láz kialakulásának lehető-
ségét.

Tény, hogy az antibiotikum-kezelés-
nek vannak kockázatai is. Ide tartoz-
nak az ismert mellékhatások (hasme-
nés, kiütések, candidiasis, esetleges
véletlenül bekövetkező terhesség a
fogamzásgátlás elégtelensége miatt),
vagy a ritkán előforduló anaphylaxia.
Az antibiotikum-kezeléssel mintegy
„medikalizáljuk” a torokgyulladást s
az orvos–beteg-kapcsolat tényét e be-
tegségben is reálissá tesszük! A rezis-
ztencia kifejlődése és az újrafertő-
ződés ténye is elgondolkodtathatja
az antibiotikummal dolgozó orvost

s néha a stratégia újragondolása új
antibiotikumok bevetését eredmé-
nyezi.

Végző konklúzióként megállapít-
ható, hogy az elsődleges ellátás szin-
tjén úgy a torokváladék-vizsgálat, mint
az antibiotikum-kezelés a torokgyulla-
dás medikalizálásával közelebb hozza
a beteget az orvoshoz, ez azonban
nem mellőzheti a beteg perspektívái-
nak messzemenő mérlegelését. A be-
tegek jó része a megnyugtató és az
információcsere miatt keresi fel orvo-
sát, viszonylag kis százalékok igényli
az antibiotikum azonnali felírását.
Másképp azonban az orvos – a jó kap-
csolat és viszony érdekében – inkább
felírja az antibiotikumokat, mint-
hogy elveszítsen egy beteget.

A fent vázolt esetek, diagnosztikai
és kezelési stratégiájuk igazolja, hogy
elsődleges a beteg aggodalmának el-
oszlátása mellett a kölcsönös egyet-
értésen alapuló kezelés kialakítása és
a megfelelő diagnosztikus háttér ese-
tén az egyedi kezelés helyes meg-
választása egy olyan gyakori és ba-
nálisnak tűnő megbetegedés esetén
is, mint a torokgyulladás.

[Ref.: *Fenti tapasztalatok az USA és
Nagy-Britannia alapellátási terüle-
téről származó adatok alapján szület-
tek. Hazánk alapellátása, azt hiszem,
még évekig nélkülözni fogja a gyors
torokváladék-meghatározás eredmé-
nye alapján indítható célzott terápiát.
Betegeink otthoni – házi – antibio-
tikumkészlete viszont annyira széles
spektrumú, hogy csak remélhetjük;
helyesen indították el saját állapotuk
kezelését, mert ha nem, akkor orvos-
hoz fognak fordulni.]*

László István dr.

Gerontológia és geriátria

**Vajon megfelelően kivizsgáltak és
kezelték-e az időskori carcinomák?**
Turner, N. J. és mtsai (Department of
Medicine for the Elderly, St. James's
University Hospital Leeds): *BMJ*,
1999, 319, 309–312.

Nagy-Britannia 75 éven felüli rész-
aránya 7%-ról 11%-ra fog növekedni
a következő 50 évben s ezen belül még
inkább növekszik a 85 év felettek szá-
ma. Ez magával hozza, hogy az idő-
skori carcinomák száma növekedni
fog. Jelenleg a 75 év felettek carci-

nomáját 30–40%-ban ismerjük fel. Nagyon kevés tanulmány foglalkozik az idős (75 év felett) és a nagyon idős (85 év felett) népesség problémáival, és éppen ezért a carcinoma kezelése ebben a leginkább érintett rétegben nem bizonyítékokra alapozott.

Miért tűnik úgy, hogy az idős betegek kivizsgálása és kezelése nem éri el a kellő mértéket? Talán, mert a korrall járó funkciócsökkenés és a társbetegségek számának növekedése óvatosságra int az agresszív beavatkozásokat illetően. Visszautasítanak-e az idősök bizonyos kezeléseket? Lebeszélnek-e a hozzátartozók őket a terápia elfogadásáról? Milyen szerepet játszanak a nem specialisták az idős, gyenge egészségű betegek meggyőzésében, hogy az általuk szükségtelennek tűnő beavatkozásokat és kezeléseket elfogadják? Ezekre a kérdésekre keresnek választ a szerzők, amikor 18 év irodalmát tekintik át, amelyek az idős betegek rosszindulatú daganatos betegségeinek a kivizsgálásával és kezelésével foglalkoznak.

A szerzők számára az 1980 és 1998 közötti szakirodalom szolgált forrásmunkául és a következő szempontok szerint gyűjtöttek adatokat:

Csökkent funkció. A „törékeny egészség” kifejezést gyakran használják idős személyekkel kapcsolatban, de tisztázni kellene a pontos jelentését. Újabban négy összetevőjét különböztetik meg: vázizomfunkció, légzőszervi kapacitás, kognitív és integratív neurológiai funkció és tápláltság. Törékenységet a fiziológiás állapot multiszisztémás romlása, amely miatt az idős egyén már egy kevés környezeti változásra is sebezhetővé válik. Általános használatra ez nem ad pontos mérési lehetőséget.

Gyógykezelés

Kemoterápia. Meglepő, de kevés tisztázott területe van az idős betegek kemoterápiás kezelésének. Vannak tanulmányok, amelyek ismert társbetegségek, mint coronariasclerosis, diab. mell., hypertonia mellett véghezvitt kemoterápia során nem találtak lényeges ártalmas mellékhatást. Néhány kemoterápiás szer ismert mellékhatása, mint például az Anthracyclin kardiotoxikus hatása oda vezethet, hogy az orvos nem adja a gyógyszert cardiosclerosis anamnézis esetén, jóllehet az nem bizonyított

tény, hogy cardiovascularis betegség prediszponál kardiotoxicitásra ezen szer esetén. Az életkor növekedésével csökken a glomerulus-filtráció s ez néhány gyógyszer toxicitását növelheti. A dózis csökkentése a kreatininclearance értékét figyelembe véve megoldás lehet, de lehet kevésbé vesetoxikus szer is választani, mint például Cisplatin helyett Carboplatint. A csökkentett dózissal kezelt idős betegek túlélési aránya azonos lehet a teljes dózissal kezelt fiatalokéval. Hogy a toxikus mellékhatások előfordulása idősebb korban gyakoribb-e, az nem egyértelmű. A mieloszuppresszív hatás kifejezettebb lehet idős korban, de „granulocytá kolony stimuló” faktórral ez kivédhető. Idős betegek néhány kemoterápiás szer esetében a teljes dózist is elviselik, éppúgy, mint fiatalabb sorstársaik.

Sebészet. A nem kissejtes tüdőcarcinoma operációjára ritkábban kerül sor idős korban, dacára annak, hogy a tumor operábilis. Ez a műtét épp oly biztonsággal elvégezhető idős korban, mint a fiataloknál. Az idős korrall járó megnövekedett rizikó a modern anesztézia és a sebészeti technika elfogadható szintre csökkenti, még a legidősebb korosztályban is. A társbetegségek miatt fokozottabb figyelmet kell fordítani a posztoperatív gondozásra.

A coloncarcinoma a legtöbb esetben műtetre kerül, tekintet nélkül a beteg korára, de a műtét gyakran inkább palliatív, mint kuratív. Idősebb nőbetegek ováriumcarcinoma esetén kevésbé gyakran kerülnek műtetre. Az emlőcarcinoma esetében is az évek számának növekedésével csökken a műtéti beavatkozások mértéke. Olyan trend figyelhető meg, hogy az emlőmegtartó műtétek és a rekonstruktív beavatkozások száma csökken, amely azon a kérdéses hiedelmen alapszik, hogy az idős nőbetegek nem igénylik.

Besugárzás. A radioterápia nem gyakori idős korban, bár a vizsgálatok szerint nem nő a toxicitás veszélye sem a kismedencei malignus folyamatok, sem a mellkasban előforduló carcinomák besugárzása esetén. Problémás az idős betegek szállítása és szükség lenne olyan kezelési protokollra, amely csökkenti a kórházi megjelenések számát.

Hormonkezelés. A Tamoxifen (T.) jó eredménnyel alkalmazható idős

betegek emlőcarcinomájában. Monoterápiában is alkalmazták, miután olyan közlemény látott napvilágot, hogy a sebészeti beavatkozás plusz Tamoxifen azonos túlélési arányt eredményezett, mint a szoló T.-kezelés. A későbbi közlemények azonban gyakori lokális recidiváról tudósítottak a T.-t monoterápiában kapott csoportban, amely pótlólagos sebészeti beavatkozást vagy besugárzást tett szükségessé. Ezért újabban a T.-monoterápia nem javasolható az idős betegeknek. Újabb hormonkezelés emlőcarcinomában mint az Anastrozole alkalmazható idős betegeknél is. A prostata carcinomája jól reagált hormonkezelésre, mint például a Goserelinre, amely idős betegek körében is jól alkalmazható.

Adjuváns kezelés. Az adjuváns terápia emlő- és coloncarcinomában idős korban is jó hatásfokú. Ennek ellenére kevés adat áll rendelkezésre attól, hogy ezeket az idősebb korosztályban is alkalmazzák.

Fájdalomcsillapítás. Az életkor növekedésével a fájdalom csillapítása kikerül a figyelem középpontjából. Félelem az opiátokhoz való hozzászokás miatt, az a hiedelem, hogy a jó beteg túri a fájdalmat, az a felfogás, hogy a fájdalom csillapítása gyengíti a carcinoma hatásos kezelését, olyan példák, amelyek befolyásolják a carcinomás fájdalom hatékony csillapítását s amelyek gyakran előforduló megfontolások az idősök körében. Az idősöket gondozók között sem ritka az ilyen felfogás, s ez gátolja a hatékony fájdalomcsillapítást. Dementált betegek fájdalomjelzése nehezebben értékelhető, de nem kevésbé valódi, mint az intakt szellemi képességekkel rendelkezőké. A fájdalom és egyéb tünetek, mint a fáradtság, nehézlégzés eredhetnek a társbetegségekből és nem carcinoma terápia következményei.

Szűrés. Néhány rákfajta szűrés segítségével a korai stádiumban diagnosztizálható. A szűrési politika országonként különbözik, különös tekintettel a prostata- és a coloncarcinomára. Ezeket szűrik az USA-ban, de Nagy-Britanniában nem.

Szervezett emlő- és cervixszűrésnek adott a felső korhatára. Ha egy 65 év feletti nőbeteg 3 negatív szűrési eredménnyel rendelkezik, több szűrést nem terveznek. Azonban sok idős nőbeteg sosem volt szűrésen és zárukra a cervixszűrés 65 év felett is

szükséges lehetne. Nagy-Britanniában az emlőszűrés keretében 65 évig javasolnak mammográfiát, de a 65 év felettieknek is lehetőségük van a szűrésre, ha kéri, de ennek nincsenek tudatában. A rutinszűrés, amelynek nincs felső korhatára, életeket menthet meg. Az emlő tapintására ritkán kerül sor idős nőbetegeknél s ez nem a beteg ellenállása miatt van.

Páciensek körében felmerülő problémák. Számos idős beteg elutasíthatja a felajánlott kivizsgálást, illetve beavatkozást. Mások épp olyan jó hozzáállást mutatnak, mint fiatalabb sorstársaik, bár különbözőképpen ítélik meg a rizikó-haszonarányt. Az idős betegek hozzáállása az invazív beavatkozásokhoz jó, ha életet fenyegető betegségekről van szó. Az idősek pszichés magatartása nem rosszabb, mint a fiataloké, a rákdiagnózissal a legtöbb esetben jobban megbirkóznak, mint a fiatalok. A rákról számos mítosz van a köz tudatban (például hogy a sebészi megoldás szétszórja a ráksejteket, vagy hogy a kezelés rosszabb, mint maga a betegség), ezek a hiedelmek azonban inkább attól függnek, milyen a beteg felvilágosítása, szellemi szintje, milyen társadalmi osztályba tartozik, és nem az életkorral magyarázhatók.

Az egészségügyi gondozók szempontjai. Az idős beteget ritkábban utalják specialistákhoz, aminek a háttere nem tisztázott. Az orvosok nem megfelelően ítélik meg az idős betegek egészségi állapotához kapcsolódó életminőséget és gyakran rosszabbnak ítélik meg, mint maguk a betegek. Az idős emberek többnyire kérdés nélkül elfogadják az orvos utasításait, de a választás azon múlik, hogy milyen a megelőző felvilágosítás. Problémákat okozhat az orvosok járatlansága a gerontológiában. Néhányan nincsenek tudatában annak, hogy egy 75 éves nő várható élettartama még 11,1, egy 75 éves férfi pedig 8,5 év. Ennek a kiküszöbölésére olyan mozgalom indult meg az USA-ban, hogy a gerontológiát az orvostudományok alcsoportjába, közelebből az onkológiába integrálja.

Carcinomás szakszolgálat. A legtöbb rákos beteg számára széles körű választási lehetőség áll rendelkezésre specialisták és kórházak között. A Calman/Hine riport, amely a Nagy-Britanniában szervezett rák-szak-

szolgálattal foglalkozik, azt javasolja, hogy a rákos betegeket specialisták lássák el, akik kijelölt központokban dolgoznak. A növekvő specializálódással szükség lesz interdiszciplináris csoportokra is. Egye több a bizonyíték, hogy az ilyen típusú ellátás javítja a kimenetelt, és ésszerű az az elvárás, hogy az idős betegek körében is alkalmazható legyen.

Következtetések. Az időskori malignomák problémája számos közlemény központi témája. Az idős betegek carcinomája más megítélés alá esik, mint a fiataloké és a különbség nem magyarázható a kondícióbeli különbséggel. Nem tudni, mi befolyásolja a döntést, a beteg vagy a családja választja-e meg a terápiát vagy az orvos javaslata a döntő. Lehetséges, hogy a gondozók silány munkát végeznek az idős rákos betegek gondozása során.

Hogyan tovább? Először is meg kell határozni, hogy a betegek és orvosok mit kell tudjanak a rákos betegségek kivizsgálásáról és kezeléséről, amelyek idős korban is alkalmazhatók. Másodszor választ kell kapni arra mi a legjobb módja a leggyakrabban előforduló (emlő- colorectalis és a prostata-) carcinomák kézben tartásának.

Kara József dr.

Szexológia, szexuálpatológia

Funkciós szexuális zavarok kezelése magatartás-pszichológias módszerrel. Kochenstern, P. (80337 München, Lindwurmstr 135): Sexualmedizin, 1999, 200, 70.

Napjainkban nagy diavát a szexuális zavarok kezeléséről beszélni, a gyógyszergyárak rengeteg (?) szert ajánlanak, és ezeket orvosoknak kell felírniuk, úgyszintén orvosok végzik a műtéteket is, így azután „szegény pszichológusok” hiába vallják, hogy e problémák zömmel pszichés eredetűek, így pszichoterápiával kell kezelni őket. Az érintett betegek pedig szívesebben nyelik a tablettákat, szürogtatják a péniszüket, minthogy gyors megoldást nem ígérő pszichoterápiára járjanak „igen sokszor”. Nem csoda tehát, ha időnként a pszichoterápiát propagáló cikk is megjelenik ebben a „konkurenciaharcban”.

A referált cikk aránylag hosszú – 5 oldal terjedelmű –, és csupán egyetlen irodalmi utalást tartalmaz, ez is a szerző egy tavaly megjelent felvilágosító könyve. Feltételezhető, hogy a szerző magánpszichológus, ugyanis a címben nem szerepel intézet. Ez azonban nem feltűnő, gyakran fordul e témában és e lapban elő, miután a diszciplína nem elsődlegesen kórházi ágyhoz kötött.

E hosszas bevezetés után térjünk át a közlemény tartalmára, ami lényegileg a Masters-Johnson-terápiát ismerteti némi módosítással. Három ütemben ajánlja a kezelést, de azért a szerző mellékesen utal arra, hogy ez kb. tízszeri megjelenést jelent. Lehet, hogy a beteg szívesebben vállalja a kezelést három lépésben és csak utólag derül ki, hogy ez a három lényegileg 10 megjelenést jelent. Kérdés persze, hogy ez a módszer megfelelő annak a követelménynek, hogy a beteget előre és korrekten kell felvilágosítani.

Nem lehet azért azt mondani, hogy ez a cikk a Masters-Johnson-módszer átfogalmazása, ugyanis kihangsúlyozza, hogy a nem panaszos fél számára nehézséget okoz, ha a gyakorlatok ideje alatt ő sem juthat orgazmushoz. Ez a gyakorlatban komoly probléma lehet és akadályozhatja az együttműködést. Ezért azt ajánlja a szerző, hogy miután a házi feladatot elvégezték és a másik – egészséges – fél stimulált állapotban kívánja az orgazmust, a tünethordozó fél nem vaginalis coituszal – orálisan, kézzel – kielégítheti.

Aszódi Imre dr.

Szexuális diszfunkció az USA-ban. Laumann, E. O. és mtsai (Amer. Med. Ass., 1999, 281, 537.) Referálva prof. Kockott által a Fsch. d. Med., 1999, 117, Nr. 13. 4-ben.

A referátum formabontó az eredeti folyóiratot – ugyanis nem sikerült Magyarországon fellelni, ezért a referálóknak meg kellett elégednie a referátum referálásával. Mentségül szolgáljon – a téma érdekessége mellett –, hogy a referens – prof. Kockott – neves és a témában elismert tudós.

Az USA-ban 1749 nőt és 1410 férfit interjúoltak meg. Ez a minta rep-

reprezentatívnak minősült. Hét kérdés-re kellett válaszolni. Az derült ki, hogy nők körében gyakoribb (43%) a szexuális diszfunkció, mint a férfiak között (31%).

A probléma nők körében idővel csökken – kivéve a benedvesedési hiányt – míg a férfiak esetén emelkedik (erekciós nehézség és szexuális érdeklődés csökkenése). Házasságban élőknél a panasz általában ritkább, mint egyedülállók között. A magasabbban képzettek körében e panasz ritkább. Színesbőrű nők gyakrabban panaszkodtak, hogy csökkent a szexuális érdeklődésük, mint a fehér bőrűek, ez utóbbiak fő panaszja inkább a fájdalom volt. Spanyol nemzetiségűeknek volt a legritkábban szexuális panaszuk. A férfiakra is ugyanaz a megoszlás a jellemző, mint a nőkre.

Testileg leromlottak és pszichésen érintettek gyakrabban panaszkodtak szexuális problémákra.

Kockott prof. szerint ez a tanulmány az első nagy reprezentatív felmérés Kinsey óta, azaz kereken fél évszázada. Már csak ezért is jelentős a közlemény, de egyes megállapításait fenntartással kell fogadni. Így például nincs utalás arra, hogy az adott szexuális „eltérés” miatt hányan „szenvetk”, mikor és milyen gyakran lépett fel a szexuális diszfunkció például az utóbbi 12 hónap alatt.

Ha egy idős férfinak csak „ritkán” van merevedése, ez számára nem jelent zavart, mint ahogy az, hogy nem képes a Mount Everest megmászására, ami nem azért van, mert a lábának valami baja van. Ahhoz, hogy az adott működési zavart valaki betegségnek fogja fel, az is kell, hogy „szenvedjen” miatta.

A szexuális funkcióban való fel-tűnés-panasz gyakori, mert alkalmi kudarc, csőd gyakori és többnyire felesleges beteggé nyilvánítani valakit, mondván: szexuális zavarnak mindig lennie kell.

A korrallal, partnerrel, képzettséggel és etnikai hovatartozással való kapcsolat nagyon érdekes, de kérdéses, milyen mértékű az oki összefüggés. A különböző etnikai csoportú nők szexuális érdeklődése nemcsak az etnikummal magyarázható, hisz az eltérés oka lehet az is, hogy eltérő nyíltsággal beszélnek a szexről.

Mindezen kifogások ellenére a munka azt igazolja, hogy a kérdéssel

foglalkozni kell, hogy adekvát segítséget lehessen nyújtani és így eredményes lehessen a kezelés.

Aszódi Imre dr.

Az aszimmetriás női emlő. Fehlov, P. (1997) Mühlhausen, Scwanenteich-allee, 13.): Sexualmedizin, 1999, 21, 46.

A cikkből nem derül ki, hogy a szerző nőgyógyász-e vagy sebész, mint ahogy az sem, hogy alkalmazottként vagy magánorvosként tevékenykedik-e. Mindenképpen folytat azonban tudományos tevékenységet is, mert a neve mellett a „habil” jelzés is szerepel.

Ez a cikk saját esetekről nem beszél, legfeljebb utal néhány korábbi közleményre, de nagyon hasznos összefoglaló, néhány gyakorlati jó tanácsot ad. Így például kiemeli, hogy különösen a nagyfokú aszimmetria már pubertás idején is pszichés ártalmat okozhat, de a műtéti korrekcióval tanácsos megvárni a 18. életévet.

A helyzet reális megítélése végett ajánlatos, hogy a beteg lehetőleg „egyenesen” álljon mindkét lábán, és azt is meg kell nézni, nincs-e egyéb fejlődési rendellenessége. A szerző fel is sorol néhány ilyen szindrómát. De az aszimmetriát az is okozhatja, hogy az egyik mellben benignus tumor van, ajánlatos tehát ultrahangvizsgálatot is végezni.

Ha pedig az egyik emlő túl nagy, a másik túl kicsi, a nagyobból vett anyaggal lehet a másikat növelni.

Aszódi Imre dr.

A tesztoszteron-szubsztitúció. Heufelder, A. (Med. Klinikum d. Univ. 80, 336, München): Sexualmedizin, 1999, 21, 14.

Napjaink egyik gyakran vitatott kérdése, hogy létezik-e egyáltalában férfiklimax és ha igen, szükséges-e a hormonpótlás. A cikket többször is elolvastva, egyértelmű választ nem kapunk, de néhány olyan megjegyzést tartalmaz, amit eddig nem nagyon lehetett olvasni.

A tünetek és panaszok nem egyértelműen tesztoszteronhiányból erednek, hanem a csökkent herefunkcióból (testopausa), mellékvesemű-

ködekből (adrenopausa) és növekedési hormonból (somatopausa).

A termékenyítőképesség aránylag soká fennáll, így 80 év felett is 50%-ban. Viszont 50 felett sok szövettani elváltozás következik be, ami sok panaszt-tünetet okozhat. A here némileg megkisebbedik, de ebben a korban általában nem az a probléma, hogy a nemzőképesség milyen, hanem hogy mennyi férfiasság maradt meg. Az erő, a testi teherbíró képesség, az izmok mennyisége csökken, így a munkaképesség, munkakedv, önbizalom csökken, depresszió, törekenység, emlékezőképesség-csökkenés stb. gyakoribb. Természetesen csökken a libido és a potencia is, valamint gyakori az osteoporosis és a vérképzőzavar.

Természetesen a tesztoszteron mennyiségét meg kell határozni, de a FSH és LH mennyiségét is. Sőt újabban az ösztrogénszintet is figyelembe kellene venni.

Adott esetben indokolt lehet a tesztoszteronpótlás, de a többi hormon hiányának a hatására is gondolni kell. A pótlás hatására a jellegzetes tünetek-panaszok általában csökkennek. Ma még azonban fontos a hormonszint meghatározását folyamatosan végezni és e kérdésben jártas szakorvos véleményét a dozírozásban kikérni.

Aszódi Imre dr.

Államköltségen heti egy erekció. Sexualmedizin, 1999, 21, 165.

A folyóirat „hírek” rovatában forrás-meghatározás nélkül szerepel az a hír, hogy Angliában heti egy Viagra tablettát kaphatnak azok, akiknek az orvos igazolja, hogy impotensek. Az egészségügyi miniszter azonban felhívja az orvosok figyelmét arra, visszafogottan adjanak igazolást.

Aszódi Imre dr.

Szent Tamás műtője. Sexualmedizin, 1999, 21, 176.

A folyóirat felhívja a Londonba kirándulók figyelmét arra, hogy ha esik az eső, jobb program nem ajánlható, mint elmenni a St. Thomas Street 9/A alá, ahol egy templom tornyában egy

muzeális műtő található, ahol annak idején medikus-előadások kereteiben műtéti bemutatót is tartottak. Ugyanitt egy korabeli gyógyszerár győgy-növényraktára is látható.

Hétfőn zárva, más napokon 10–16-ig nyitva. Beléptidő (1998-ban) felnőtteknek 2,9 £, gyermekeknek 1,5, diákoknak 2 £.

Talán nem felesleges ezt a hírt házánkban is ismertetni, miután nem kevesen látogatnak Londonba és napjainkban is van esőzés.

Aszódi Imre dr.

Vazelinjekció a penis megvastagítására. Lenk S. és mtsai (Urologische Klinik. Charité 10117 Berlin. Schumannstr. 20/21): Sexualmedizin, 1999, 21, 146.

Mindig akadnak férfiak, akik nincsenek megelégedve a hímveszőjük hosszával vagy vastagságával. Csökkentéértékűség-érzés és/vagy partnerkapcsolati zavar lehet az ok – vagy okozat.

Egy időben elég elterjedt volt, hogy vazelint fecskendeztek be a pénisz bőre alá. De ez csak átmenetileg oldotta meg a kérdést, többnyire gyulladás keletkezett. A szerzők két esetet ismertetnek részletesen, amikor fel kellett tárni a gyulladást területet és a vazelint el kellett távolítani a nekrotikus bőrrészlettel együtt. Néha a herezacskó bőrével lehet fedni a hímveszőt.

Aszódi Imre dr.

Alvási apnoe és erekciós zavar. Konermann, B. M. és mtsai (Med. Klinik Marienkrankenhaus, 34127 Kassel, Marburger str. 85.): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 631.

Az utóbbi években mind gyakrabban olvashatunk nem szexológiai folyóiratokban is a szexualitással foglalkozó cikkeket. Ez feltételezhetően és remélhetőleg nem kizárólag „divat” kérdése, hanem a haladás jele, azaz a korábbi álszemérmes agyonhallgatás kezd megszűnni és az orvosok közül mind többen kezdenek szexológiával is foglalkozni, igyekeznek a szexuális panaszokkal küszködőknek segítséget adni.

A cikk címe precíz, amikor a két jelenség – alvási apnoe és erekciós zavar – közé „és”-t tesz, jelezve, hogy e belgyógyászati betegségben szenvedőknek gyakran van szexuális problémájuk is. Ezen pedig nem nagyon kell csodálkozni, hisz közismert, miszerint súlyos, általános panaszokkal, gyengeségérzéssel járó betegek merevedése gyakran elégtelen. A megítélést pedig az is nehezíti, hogy eléggé individuális az erekció minőségének, mértékének a megítélése, s az adott panasz mindenképp kezelendő.

De elsősorban az alapbetegséget kell kezelni és gondolni kell arra is, hogy az e célra használtos gyógyszereknek gyakran van potencia-csökkentő hatásuk. Speciális nazális „continuous positive airway pressure” kedvező lehet az alapbetegségre, de az arcbőrt károsíthatja, az guszttalanná válhat. A készülék működés közben – tehát főleg éjszaka – zajjal jár, ami a feleséget néha a másik szobába száműzi.

A szerzők egyébként a különböző – ma divatos – szexuálterápiás gyógyszereket és módszereket ajánlják, de az nem derül ki a cikkből, hogy ők alkalmazták-e terápiát és ha igen, milyen eredménnyel.

Aszódi Imre dr.

Diagnosztikai kérdések

Akut coronaria-szindrómák: diagnózis. Klootwijk, P., Hamm, C. (Heart-centre Rotterdam University Hospital Ditzigt, Erasmus University Rotterdam Div. of Cardiology, Thoraxcentre H394, POBox 2040, NL-3000 CH): Lancet, 1999, 353 (suppl II), 10–26.

Az akut mellkasi fájdalommal felvett betegek kivizsgálása idő- és költségigényes feladat, az elsődleges cél, hogy igazolják vagy kizárják az életveszélyes állapotok meglétét, mint például inf. myoc., illetve instabil angina. A szerzők ebből a szempontból tekintik át a hagyományos és az új diagnosztikai módszereket, tapasztalván, hogy túl sok beteg kerül feleslegesen kórházba és az infarctusok mintegy 5%-át nézik el az első vizsgálat során.

A hagyományos módszerekhez tartozik: 1. a klinikai fájdalom megítélése (Braunwald-klasszifikáció) 2. a fel-

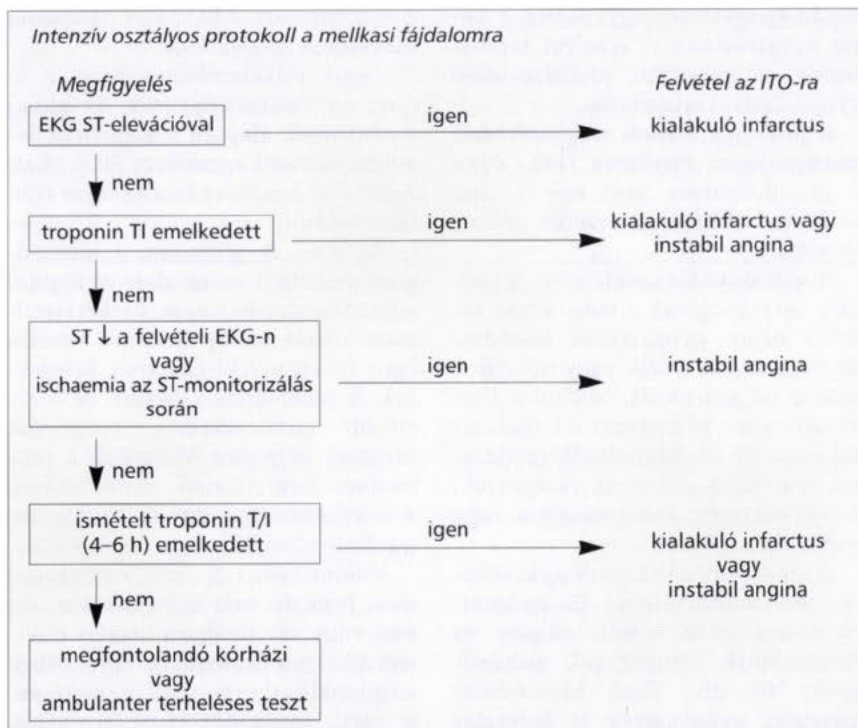
vételi EKG készítése és az ischaemia monitorizálása; 3. a biológiai markerek mérése (CK-MB mioglobulin).

Az új vizsgálati módszerek bevezetése (troponin I., troponin T-gyors tesztek; dobutamin-atropin stressz echokardiográfia) nemcsak a diagnosztika terén jelentett fejlődést, hanem lehetővé tette a hosszú távú kedvezőtlen cardialis történések valószínűségének megbecslését (rizikófelmérés) valamint terápiás konzekvenciák levonását (LMW-heparin, glikoprotein II/b/III/a antagonistá-kezelés).

EKG. Még mindig az EKG a leghasznosabb és leggazdaságosabb eszköz a mellkasi fájdalom kivizsgálásához. Felmérésekben a felvételkor készült EKG-n az ST-eleváció ST-depresszióval általában myoc. inf.-ra utalt (87%) és a legmagasabb 30 napon belüli halálozás kísérté (6–9%). Izolált ST-eleváció esetén 81%-ban igazolódott AMI (5%-os mortalitás). Izolált ST-depresszió esetén 47%-ban volt AMI bizonyítható, de az egyéves utánkövetés során a halálozás és reinfarctus aránya nagyobb volt, mint az előző csoportban és instabil anginás betegeknel ez bizonyult prediktívnek a későbbi kedvezőtlen cardialis történések szempontjából. A T-hullám inverziója kedvezőbb prognózist jelent (AMI < 38%, mortalitás 1,8%). Az ST-deviáció elhelyezkedése szempontjából legrosszabb a prognózis az elülső mellkasi elvezetésekben (12,4%-os infarctus, illetve halálozási ráta az első évben). A konkáv, majdnem izoelektromos ST-szakasz, amely mély negatív T-hullámokban folytatódik a precardialis elvezetésekben, a bal anterior descendens coronaria kritikus stenosisára utal, a bal főtörzs szűkületénél pedig tipikus kombináció az ST-szegment depresszió I. II. V₄₋₆-ban, konkómittáló ST-elevációval a VR-ben.

Folyamatos EKG-ischaemia monitorizálás. Az esetek 26–60%-ában a felvételi EKG normális vagy következtetések levonására alkalmatlan, ilyenkor a folyamatos on-line-ischaemia monitorizálás adhat információt a rizikószint megállapításához.

Biokémiai markerek. Patogenetikailag kimutathatók gyulladásozó folyamatok az akut coronaria-szindróma hátterében, amelyek a plakkok eróziójához vezetnek és így trombogén anyagok (például kollagén) érintkezése a vérárammal indítja el a thrombocytá-aktivációt és adhéziót. Kezdetben az ismételt thrombemboli-



satio fokális sejtnekrózisokat okoz a myocardiumban, ami troponinszint-növekedést okoz a vérplazmában normális CK-MB-szint mellett. A klinikai kép instabil anginának felelhet meg. Nagyobb, de nem okkluzív vagy átmeneti thrombus már a CK-MB-szint jelentős emelkedésével is járó myocardium-sérülést okozhat, ilyenkor állapítunk meg non-Q AMI-t. Definitív okklúzió esetén 3–4 órán belül megkezdődik a troponinok és egyéb biokémiai markerek emelkedése a plazmában és típusos EKG-jelek is megjelennek. Jelenleg a myocardium-sérülés kimutatásának legspecifikusabb és legszenzitívebb módszere a kontraktilis apparátus vékony filamentumában elhelyezkedő troponin komplex alegységek (troponin I, troponin T) cardialis izoformjainak mérése a perifériás vérben. Instabil anginás és infarctusos betegeknél az első 24 órában mért troponin-csúcskoncentráció adja a legjobb független prognosztikai információt a későbbi infarctusveszély és halálozás szempontjából. E vizsgálatot kombinálva a korai dobutamin-atropin stressz echokardiográfiával tovább pontosíthatjuk a rizikósztint-meghatározást. Az emelkedett troponin T-szint – mint a myocardium thromboemboliás sérülésének következménye – felhívta a figyelmet az instabil anginás betegeknél a hatékonyabb antithromboticus kezelés szükségességére kis molekulásúlyú

heparinnal (dalteparin) és hasznosnak bizonyult a glikoprotein IIb/IIIa receptor antagonistá abciximab adagolása is.

Apor Astrid dr.

A prevenció kérdései

A mogorófogyasztás növeli a plazma antioxidáns potenciált és csökkenti a koleszterinszintet. (Levél a szerkesztőhöz.) Durak, I. és mtsai (Dept. of Biochem., Ankara Univ. Med. Faculty, Ankara, Törökország): Clin. Chim. Acta, 1999, 284, 113.

Néhány korábbi tanulmány szerint a nagy mennyiségű mogorófogyasztás szignifikánsan csökkenti a coronariás szívbetegek által okozott halál kockázatát. Ezen kutatók feltételezik, hogy a mogoró erős védelmet biztosít az atherosclerosis ellen. Mások véleménye az, hogy a mogoróolaj hiperkoleszterinémiát okoz. A feltételezések szerint az antiatherogen hatás a következőknek tulajdonítható: zsírsavak, rostok típusa, nagyon alacsony lizin/arginin arány, a thrombocytaműködésre és a prosztaglandinszintézisre kifejtett hatás, valamint a magas antioxidáns kapacitás.

Jelen írás a mogorófogyasztás plazma antioxidáns kapacitására kifejtett hatását vizsgálta. 30 (18 férfi, 12 nő) egészséges orvostanhallgató

(18–19 év) vett részt a kísérletben. Testsúlyátlaguk $68,7 \pm 9,2$ kg és $69,2 \pm 10,6$ kg volt a vizsgálat előtt, illetve után. Egyik diák étkezési szokásain sem változtattak. Az első éhgyomri vérvétel után 30 napig részesültek az alacsony mogorókiegészítésben (1 g/nap/testsúlykg). A második mintát ezután vették. A következő paramétereket vizsgálták a plazmában: totál HDL-LDL-koleszterin, triglicerid, malondialdehid (MDA) és antioxidáns potenciál (AOP).

A mogoróbevitel csökkentette az összkoleszterin és az LDL-koleszterin-szintet, de növelte a HDL- és a trigliceridkoncentrációt. A második minta MDA tartalma szignifikánsan alacsonyabb, míg az AOP szintje magasabb volt, mint az első. Lehet, hogy a mogoró egyszerűen telítetlen zsírsavtartalma (főleg olajsav) javítja a vér koleszterinprofilját. Az emelkedett AOP-értéket a peroxidációs reakciók gátlása okozhatja, amit az alacsony MDA-szint mutat. Az is előfordulhat, hogy a mogoró néhány antioxidáns összetevője hozza létre a hatást. Jelenleg nem ismert a pontos mechanizmus.

Összegezve: A mogorófogyasztás csökkentheti a plazmakoleszterin szintjét és megelőzheti a koleszterin alapú atherosclerost. A szerzők véleménye szerint a végső döntést csak az újabb megerősítések teszik lehetővé.

Kovács Ferenc dr.

Intenzív betegellátás

Az intenzív betegellátás ABC-je. Éljen járva. Singer, M., Little, R. (Bloomberg Institute of Intensive Care Medicine, University College London, Anglia): BMJ, 1999, 319, 501–504.

Az intenzív betegellátás az orvostudomány egyik leggyorsabban fejlődő ága. A közlemény az elkövetkező 10 évre tekint előre.

Megelőzés. Egyre nagyobb figyelem irányul a megelőzésre, a korai felismerésre és terápiára, ami sokkal olcsóbb lenne, mint a már kialakult szervi elégtelenség kezelése.

A szervi perfúzió fenntartása. Ma elfogadott az a tétel, hogy a periooperatív oxigénadósság napok múlva szervi működészavarban nyilvánul meg. A nagy kockázatú betegek nem

viselik el a sebészi stresszet és ehhez fel nem ismert hypovolaemia és gyenge szervi perfúzió is szokott társulni. A szöveti hypoxia és a reperfüziós károsodás pedig tápot ad a szisztémás gyulladásos válasznak.

A kimenetel szignifikáns javulása érhető el a szívperctérfogat által vezérelt perioperatív volumenrendezéssel, vazóaktív szerekkel vagy azok nélkül. (Ref.: *Ma a prae-load felmérésére a PULSION PiCCO rendszer révén szívperctérfogatnál jobban korreláló paraméterek is hozzáférhetőek: intrathoracalis vérvolumen [ITBV], illetőleg a globális végdiasztolés térfogat [GEDV]*).

A betegellátó osztályok felügyelete. Az általános osztályokról az intenzívra áthelyezett betegek mortalitása (40–45%) szignifikánsan magasabb, mint a közvetlenül mentők által beszállított (30%) vagy a műtőből átvett (20%) betegeké. Ez a kialakult problémák félreismerése és elégtelen kezelése miatt van így.

Ennek kiküszöbölésére az ausztráliai Liverpool Kórházban (Új-Dél-Wales) belgyógyászati sürgősségi teameket szerveztek, amelyeket bármelyik osztályra segítségül hívhatnak. Egy másik javasolt megoldás „high dependency unit”-ok szervezése.

Immunológiai és genetikai manipulálás. A gyulladás aktiválódására való egyéni fogékonyság valószínűleg genetikailag meghatározott, amit nagyobb műtétek előtt fel lehetne mérni. Például a TNF α B2 alléle homozigóta szeptikus betegek plazma-TNF α -koncentrációja, sőt mortalitása is nagyobb, mint a heterozigóta betegeké. A gyulladásos válasz modulálására gyógyszereket kellene kifejleszteni.

A szerzett immunitás foka is fontos, ezért aktív vagy passzív immunizálás is hatásos lehetne.

Gyógyszertani haladás. A gyulladásos válasz modulálása. A betegekben gyulladásos vagy trauma után alakul ki a szervi diszfunkció. Ebben szerepet játszanak az endotoxinok, vazóaktív, gyulladásos és gyulladásellenes mediátorok, hypoxia és reperfüziós károsodás. Ezek ellen immunterápiás gyógyszereket fejlesztek ki (ezeket táblázat sorolja fel). A biztató laboratóriumi eredményeket nagy, multicentrikus vizsgálatok kellene megerősítsék – de heterogén populációra érvényes vizsgálati terv problémákkal terhelt. Kérdés marad a gyógyszer időzítése, a gátló- és elő-

segítő gyógyszerek egyensúlya, a beteg reagálásának – amelyet társbetegség és genetikai predispozíció okoz – óriási variabilitása.

A jövő: ágy mellett meghatározott immunológiai markerek (Ref.: *Ilyen a procalcitoninra már ma is van: LUMItest PCT*) által vezérelt célzott kezelés.

A sejtkárosodás csökkentése. A hypoxia jelentőségének a felismerése vezetett olyan gyógyszerek kifejlesztésére, amelyek védik vagy növelik a szöveti oxigenizációt, például a Hgb disszociációs görbéjének az eltolásával, a szöveti O₂-felhasználás javításával. Specifikus csatornák, receptorok, jelzőrendszerek antagonizálása vagy stimulálása lehet hatásos.

A sejtmembránok, proteinek, DNS-ek, mitochondriumok, Ca-koncentráció-emelkedés, reaktív oxigén- és N-molekulák (szuperoxid, hidroxilgyök, NO stb.) általi károsodását meggátló gyógyszerek is fejlesztés alatt állnak.

Az értónus és érműködés módosítása. Sepsisben a NO súlyos hypotensiót okoz. A NO-szintáz-gátlóval végzett nagy multicentrikus vizsgálatok azonban rontották a kimenetelt. Mindazonáltal az endothelre, a simaizomtónusra, a reológiára ható gyógyszerek optimalizálhatják a szöveti perfúziót, csökkentve a szöveti károsodást.

Hosszú távon inkább a fent leírt gyógyszerek keverékével, mint egyedileg adott gyógyszerrel lehet a MOF-ot megelőzni.

Vérpótszerek. A mesterséges hemoglobinnal és a fluorokarbon-oldatokkal évtizedek óta folynak kísérletek. Nephrotoxicitásukat és az O₂ korlátozott leadását mára nagyjából megoldották.

Ventiláció és gázcsere. A respirátorok 30 év alatt sokat fejlődtek. Megjelent a nem invazív lélegeztetés: bifázisos pozitív nyomású lélegeztetés maszkkal, a nagyfrekvenciás lélegeztetés és a pozitív-negatív nyomású lélegeztetés mellény-respirátorral. Csökkenni fog az intubálás szükségessége (krónikus légzési elégtelenség akut exacerbációjakor). A komputervezérelt respirátor folyamatosan igazodik a tüdőcompliance és a vérgázok változásaihoz.

Lelkeseledést váltott ki a NO, a párasított epoprostenol és a mesterséges surfactans belélegeztetése. Csak az utóbbi javította a kimenetelt újszülöttkori RDS-ben. Új koncepció mérsékli

a tüdőfibrosist ARDS-ben: thrombin inhibitorok instillációja.

Végül: folyamatban vannak a liquid ventilációs kísérletek. Az eddigi eredmények alapján a kimenetel javulása várható a módszer által. (Ref.: *A témáról bővebbet lásd korábbi referátumokban.*)

Táplálás. A glutamin, a többszörösen telítetlen zsírsavak és az arginin immunmoduláló hatású. Ezeket tartalmazó diétát adnak intenzív, sebészi, égett és csontvelő-átültetett betegeknek. A morbiditás csökken, de megerősítő multicentrikus vizsgálatok váratnak magukra. Vizsgálják a probiotikus baktériumok védő hatását. A növekedési hormon és az inzulin-szerű növekedési faktor-1 nem vált be.

Monitorozás. A cardiorespiratoricus funkció már folyamatosan, sőt nem vagy minimálisan invazív módszerekkel monitorozható. Törekednek a regionális, szervi perfúzió mérésére is (pHi, nyálkahártya-pCO₂, laktát, citochrom aa₃, redox állapot, indocyanin zöld eliminálása a májban).

Bár klinikai jelentőségük még nem teljesen ismert, ágy mellett tesztek kaphatók az interleukin-6 és a procalcitonin mérésére. Az eredmény megjósolja a sepsist, illetve segíti az immunmoduláló gyógyszerek időzítését.

Végül: a monitorokkal, infúziós pumpákkal, laboratóriummal, gyógyszer-tárral összekötött komputerrendszer eddig el nem érhető adatbázist szolgáltat belső ellenőrzési és kutatási célra.

Belső ellenőrzés, vezérfonalak és bizonyítékon alapuló medicina. Az intenzív betegellátás betegosztályozó pontrendszere komplexebb, mint bármely más szakágé. Ezeket az adatokat elkötelezett belső ellenőrző személyzet gyűjti nemzeti és nemzetközi adatbázisokba továbbítja, a betegpopulációk valamint betegségi folyamatok jobb definiálására. A betegösszetétel variációit is figyelembe veszik, ami lehetővé teszi a minőségi kérdések részletesebb összehasonlító vizsgálatát.

Valószínűleg létrehozhatnak helyi, regionális, nemzeti, sőt nemzetközi vezérfonalakat, irányelveket, lehetőleg bizonyítékokon alapulva. Jelenleg hiányoznak a nagy volumenű, randomizált, kontrollált tanulmányok, mivel ezeknek gazdasági és etikai nehézségeik vannak, így a vezérfonalak sokszor konszenzuson kell nyugodjanak.

Incze Ferenc dr.

Felhívás

az orvostudományi társaságok részére

Az orvosi szakmai kollégiumok 1999. évi választásának lebonyolítása.

A kollégiumi választás általános szabályai:

Az orvosi szakmai kollégiumok 1 tagját a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztálya, további 1 tagját az Orvostudományi Egyetemek közvetlenül delegálják.

A kollégium további tagjait a Választó testület szavazza meg.

A közvetlenül delegált 2 kollégiumi tag a Választó testület munkájában nem vehet részt. A választás az így fennmaradó kollégiumi helyekre történik. (lásd: szakmai kollégiumok megnevezése és létszáma).

A kollégiumok elnöke a megválasztott kollégiumi tagok közül kerül ki.

A MOK megyei szervezetei egy-egy főt, a Budapesti Kamara 4 főt jelöl a Választó testületbe.

Az orvostudományi társaságok kollégiumonként összesen 10 tagot jelölhetnek a Választó testületbe.

1 tudományos társaság legfeljebb 2 kollégium Választó testületébe küldhet jelöltet.

A MOK ezúton felhívja valamennyi orvostudományi társaság elnökét, illetve vezetőségét, hogy a MOK titkárságán (1055 Budapest, Balassi B. u. 15., telefon: 302-0065, fax: 269-4392) legkésőbb 1999. december 6-án jelezzék, hogy mely szakmai kollégium Választó testületébe kívánnak jelöltet állítani.

Magyar Orvosi Kamara Elnöksége

Szakmai kollégiumok megnevezése és létszáma

- | | |
|---|---|
| 1. Aneszteziológiai és intenzív terápiai Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő | 20. Orvosi Laboratóriumi vizsgálatok Szakmai Kollégiuma
Létszám: 21 fő |
| 2. Belgyógyászati Szakmai Kollégium
Létszám: 23 fő | 21. Orvosi mikrobiológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 17 fő |
| 3. Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma
Létszám: 19 fő | 22. Ortopédiai Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő |
| 4. Csecsemő és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium
Létszám: 23 fő | 23. Igazságügyi orvostani és orvosszakértői Szakmai Kollégium
Létszám: 17 fő |
| 5. Foglalkozásorvostani Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő | 24. Oxiológiai-sürgősségi, honvédervostani és katasztrófaügyi Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő |
| 6. Fog- és szájbetegségek Szakmai Kollégiuma
Létszám: 23 fő | 25. Patológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő |
| 7. Fül-orr-gégészeti Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő | 26. Pszichiátriai Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő |
| 8. Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő | 27. Radiológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő |
| 9. Geriátriai Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő | 28. Rehabilitációs Szakmai Kollégium
Létszám: 17 fő |
| 10. Gyermeksebészeti Szakmai Kollégium
Létszám: 17 fő | 29. Reumatológiai és fizioterápiás Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő |
| 11. Háziorvostani Szakmai Kollégium
Létszám: 23 fő | 30. Sebészeti Szakmai Kollégium
Létszám: 23 fő |
| 12. Idegsebészeti Szakmai Kollégium
Létszám: 17 fő | 31. Sportegészségügyi Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő |
| 13. Infektológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő | 32. Sugárterápiás és onkológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő |
| 14. Kardiológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő | 33. Szemészeti Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő |
| 15. Klinikai immunológiai és allergológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 17 fő | 34. Szülészeti és nőgyógyászati Szakmai Kollégium
Létszám: 23 fő |
| 16. Közegészségügyi, járványügyi, sugárbiológiai, sugáregészségügyi Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő | 35. Transzfúziológiai, haematológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 17 fő |
| 17. Megelőző orvostani és népegészségtani Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő | 36. Traumatológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő |
| 18. Neurológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő | 37. Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium
Létszám: 21 fő |
| 19. Nukleáris medicina Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő | 38. Urológiai Szakmai Kollégium
Létszám: 19 fő |

HÍREK

Meghívó

A Szent János Kórház Tudományos Bizottsága tisztelettel meghívja Önt a Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Magyar Ultrahang Társaság és a Szent János Kórház I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztálya IBD munkacsoportjának „Gyulladásos bélbetegség – differenciáldiagnosztika, szövődmények esetbemutatók tükrében” című 1999. december 2-án, csütörtökön 15 órakor tartandó tudományos ülésére.

Helyszín: Szent János Kórház nagy előadóterem (régiből) Budapest, XII., Diósárok u. 1.

Üléselnökök: Dr. Székely György,
Dr. Winkler Gábor

Meghívott referens: Dr. Nagy Ferenc
(Szent-Györgyi Albert OTE I. sz. Belklinika)
Az esetbemutatók témái:

1. Polypoid laesiók kialakulása – carcinogenesis
2. A transrectalis, háromdimenziós, color-Doppler és hagyományos ultrahang-diagnosztika szerepe
3. Az endoscopos kép megítélése
4. Hagományos és speciális laborvizsgálatok
5. Modern hisztopatológiai eljárások
6. CT és szelektív enterographia differenciáldiagnosztikai problémái

7. Cholangitis sclerotisans és tályogképződés IBD-ben

8. Iatrogén artamok (steroid pszichosis, tubularis nephropathia)

9. A sebészi kezelés dilemmái

A video-computeres esetbemutatók résztvevői:

Dr. Székely György, Dr. Siket Ferenc, Dr. Szilvás Ágnes, Dr. Kovács Csilla, Dr. Rábai Kálmán, Dr. Demeter Pál, Dr. Tóth Gábor Tamás (gasztroenterológia), Dr. Lelkes Gábor (labordiagnosztika), Dr. Sági Sarolta, Dr. Rajnai Vilmos (radiológia), Dr. Sági Zoltán, Dr. Veress Judit, Dr. Vadász Gizella, Dr. Kovács Rita Beáta, Dr. Barócsai György (patológia), Dr. Kiss Sándor (sebészet), Dr. Révai Tamás (nephrológia)

Gyógyszerkiállítás megtekintése, Fogadás és látogatás a Gasztroenterológiai Ambulancián

A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága 1999. december 9-én 14 órai kezdettel tudományos ülést rendez.

Helye: a kórház előadóterme (Bp., XII. Diósárok u. 1.)

Üléselnök: Prof. Dr. Lipcsey Attila

Téma: A parkinsonismus korszerű szemlélete és kezelése

Program:

1. Prof. Dr. Lipcsey Attila: A parkinsonismus a neurológia szemszögéből

2. Dr. Juhász Krisztina, Dr. Vanyó Éva, Dr. Fehér Ágnes: A parkinsonismus pszichiátriai vonatkozásai

3. Eisler Gyuláné: A parkinsonismus fizioterápiája

4. Dr. Valalik István: A parkinsonismussal kapcsolatos idegsebészeti eljárások

5. Dr. Julow Jenő: Extrapiramidális sebészet

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvos rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000,- Ft). Karbantartással csak 30 000,- Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziókat.

(1) 256-7076, (20) 9686-373, (1) 418-0270, (20) 9524-536

Sopronban nagyon jó műszerezettségű orvosi rendelő bőrgyógyász-kozmetológusnak, urológusnak, belgyógyásznak, vagy természetgyógyászati diplomával rendelkező orvoskollégának kiadó. Német nyelvtudás előnyt jelent, de nem feltétlen szükséges.

Telefonon érdeklődni: 99/321-869.

Pestszentimre központjában 96 m² alapterületű 2 szintes, alapincézett házrész + 105 m² önálló épület – rendelkeznek is alkalmas, 550 m² udvarral eladó. Érd.: 291-8892, vagy 06-20/323-8426.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Lenti Szakorvosi Rendelőintézet igazgató főorvosa (Lenti, Kossuth u. 10. 8960) pályázatot hirdet 1 fő sebész szakorvosi állás betöltésére, azonnali belépéssel.

A sebész szakorvosi álláshoz sebész szakvizsga és legalább 5 év gyakorlat szükséges.

A pályázathoz csatolandó:

– orvosi diploma

– szakmai önéletrajz

– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Lakás megbeszélés szerint. Bér az érvényes Kjt. szerint.

Jelentkezni lehet: dr. Bencze Katalin igazgató főorvosnál.

Levélcím: 8960 Lenti, Kossuth u. 10.

Telefon: 92/351-101.

Pályázatot kérjük az Intézet főigazgatójához benyújtani.

Budapest Csepel Önkormányzat Egészségügyi Iroda azonnali belépéssel felvesz – reumatológiai szakorvost.

Jelentkezni lehet az Irodavezetőnél személyesen vagy telefonon (1212 Budapest, Áruház tér 8., tel.: 277-3311/171, 276-3732).

A Keszthely Városi Kórház főigazgató főorvosa meghirdeti 2 fő belgyógyász orvosi állását.

Előny:

– szakvizsga vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló

– nyelvismeret

– + szakvizsga

– endokrinológiai vagy kardiológiai jártasság, érdeklődés

Juttatások, egyéb információk:

– bér megbeszélés tárgyát képezi

– a pályázat benyújtási határideje: megjelölést követő 30 nap.

A pályázathoz kérjük csatolni:

– szakmai önéletrajzot,

– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt,

– szakmai végzettségeket igazoló okmányokat.

Érdeklődni dr. Schmidt János belgyógyászati osztályvezető főorvosnál lehet, telefon: 83/311-060/1700.

Pályázat benyújtása: dr. Menyhárt Miklós főigazgató főorvos, Keszthely Városi Kórház, 8360 Keszthely, Ady E. u. 2.

Tel.: 06-83/311-060/1100, 312-216.

A Sátoraljaújhelyi Fegyház és Börtön pályázatot hirdet egészségügyi osztályvezetői állás betöltésére.

A munkakör betöltésének feltételei:

– általános orvosi diploma, lehetőség szerint belgyógyász szakvizsga (foglalkozás-eü. vizsgával rendelkezők előnyben),

– lehetőleg 35 év alatti korhatár, illetve az 1996. évi XLIII. törvényben a hivatásos szolgálati jogviszonyra meghatározott feltételek.

Juttatások: bérezés és egyéb juttatások a hivatkozott törvény szerint; 3 szobás összkomfortos panorámás munkaköri lakás.

Érdeklődni lehet a 47/321-133,

vagy 47/321-703 telefonszámon.

A gyors megoldás



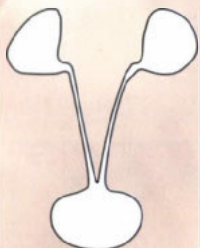
Ciprobay

a turbo-kinolón




Előny az orvos és beteg számára:

- gyors tünetmentesség
- rövid terápiás idő
- alacsony recidiva arány



További részletes információért kérjük olvassa el az alkalmazási előíratot, vagy forduljon irodánkhoz:
Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6.
Telefon: 212 - 1540

Bayer 



Gerodorm®
CINOLAZEPAM

Az új éjszakai nyugalom

világos, egyszerű, biztonságos

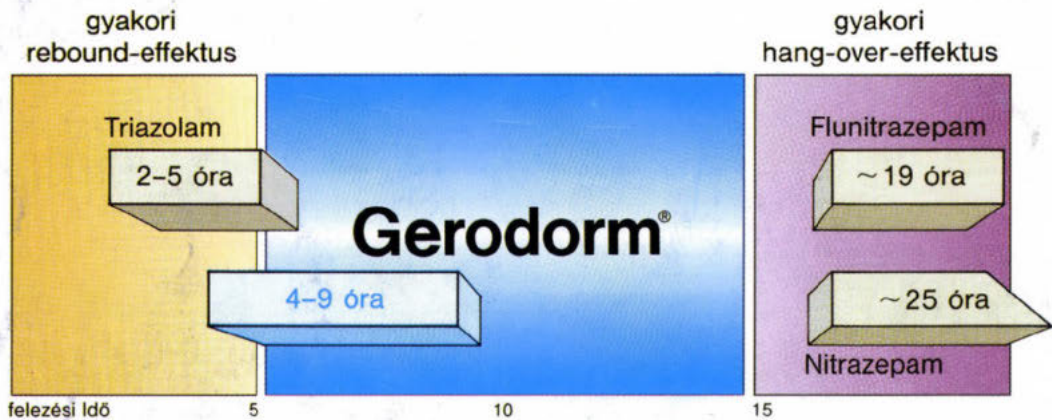
★ A hatékony el és átaltatószer,
rövid felezési idővel (4–9 óra).

GRÜNBERGER, J./SALETU, B./KAES, G.: Further Pharmacokinetic and -Dynamic Studies with a Hypnotic Dosage of Cinolazepam Utilizing Pharmacology-EEG and Psychometry.

Advances In Therapy 4, 84–98 (1987).

SALETU, B. et al.: Short-term sleep laboratory studies with Cinolazepam in situational insomnia induced by traffic noise.

Int. J. Clin. Pharm. Res. 7, 407–417 (1987).



GEROT PHARMAZEUTIKA

Magyarországi képviselő

H-1024 Budapest, Buday László u. 12.

Tel.: (36-1) 345-4533, Fax: (36-1) 345-4526